

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Коммуникация риска: этика, психология, право

Необходимость развития личностных компетенций
врача-кардиолога

Коммуникативная компетентность
врача-кардиолога: этико-психологический анализ

Информированное добровольное согласие
на медицинское вмешательство:
фигура и роль врача

Менеджмент больных ХСН в Российской Федерации:
горизонты и реалии второй декады XXI века

Новые возможности биомаркеров в стратификации
риска ССЗ. Заключение Совета экспертов

Реабилитация после COVID-19.
Резолюция ЕАТ и РКО

Согласованное мнение по профилактике,
диагностике и лечению сердечно-сосудистой
токсичности противоопухолевой терапии

В ФОКУСЕ:

Этико-правовые и психосоциальные вопросы кардиологии



ПРИГЛАШЕНИЕ

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в работе научных симпозиумов, которые состоятся 21 и 23 октября 2021 года в рамках Российского национального конгресса кардиологов и будут посвящены решению проблем диагностики и контроля динамики состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью, а также обсуждению инновационных медицинских технологий, позволяющих предотвратить декомпенсацию и повысить эффективность лечения пациентов с ХСН.

21 октября, 15.30-17.00, зал D3

Симпозиум «Технологии диагностики и менеджмента ХСН – мировой опыт»

- Прогнозирование декомпенсации ХСН – от сложного к простому.
- Распространенность, принципы терапии и причины декомпенсации ХСН. Можно ли избежать негативного исхода?
- Опыт использования системы ReDS Pro в менеджменте ХСН: подход, ориентированный на результат.
- Декомпенсация ХСН: адекватный контроль состояния – адекватное лечение.
- Что говорят новые рекомендации ESC/HFA 2021 по ведению больных с отечным синдромом?

23 октября, 11.00-12.30, зал D3

Симпозиум «Взаимодействие врача и пациента с ХСН: как понять друг друга?»

- Приверженность пациента с ХСН к лечению: необходимость кооперации врача и пациента для достижения успеха.
- Сердечная недостаточность у пациентов с COVID-19: особенности течения, своевременная диагностика и прогноз.
- Практические аспекты ведения пациента с ХСН в стационаре.
- Совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью.
- Регистр больных ХСН RusHF: менеджмент пациентов и путь взаимодействия с ними.

СПИКЕРЫ



С. Т. Мацкеплишвили
председатель научного комитета симпозиумов, д. м. н., профессор, член-корр. РАН, заместитель директора по научной работе Медицинского центра имени М. В. Ломоносова



О. Л. Барбараш
д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минобрнауки (Кемерово)



С. Н. Терещенко
д. м. н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. А. Л. Мясникова» МЗ РФ, заведующий кафедрой кардиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования МЗ РФ



Д. Р. Бенсимхон
доктор медицины, медицинский директор программы по тяжелой сердечной недостаточности и искусственному кровообращению больницы Кон Хелс (Гринсборо, США)



М. Ю. Ситникова
д. м. н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ (Санкт-Петербург)



А. С. Галаявич
д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Казанского ГМУ



Ю. М. Лопатин
д. м. н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградского ГМУ



Ю. И. Гринштейн
д. м. н., профессор, заведующий кафедрой терапии института последипломного образования Красноярского ГМУ



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих
научных журналов и изданий ВАК**

Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ

Российский индекс научного цитирования:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
импакт-фактор (2020) 1,804

Полнотекстовые версии
всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.roscardio.ru,
cardio.medi.ru/66.htm

Правила публикации авторских материалов:
[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru

Информация о подписке:
www.roscardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография “OneBook”,
ООО “Сам Полиграфист”,
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 26 (9) 2021

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

Воевода М. И. (Новосибирск) д.м.н., профессор, академик РАН

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

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

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

Капиталов В. В. (Кемерово) д.м.н.

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

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

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

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

Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург) д.м.н.

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

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

Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)

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

Скибицкий В. В. (Краснодар) д.м.н., профессор

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н.

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

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

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

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Таратухин Е. О. (Москва)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР НОМЕРА

Таратухин Е. О. (Москва)

Адрес Редакции:

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

Издательство:

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Атьков О. Ю. (Москва)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Дупляков Д. В. (Самара)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Концевая А. В. (Москва)

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Недогода С. В. (Волгоград)

Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрина Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Франческо Косентино (Италия)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Габинский (США)

Владимир Коваленко (Украина)

Мишель Комажда (Франция)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)

Маркку Ниеминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Попович (Молдова)

Фаусто Дж. Пинто (Португалия)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Панагиотис Вардас (Греция)

Маргус Виигимаа (Эстония)

Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*

e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Выпускающий редактор *Рыжова Е. В.*

Научный редактор *Морозова Е. Ю.*

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Звёздкина В. Ю., Морозова Е. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*

e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина,*

Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества

Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543

e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, EBSCO, DOAJ

**Russian Citation Index:
SCIENCE INDEX (2020) 3,408
Impact-factor (2020) 1,804**

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

Instructions for authors:

[https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/
submissions#authorGuidelines](https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines)

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 26 (9) 2021

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

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

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekryan (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Mikhail I. Voevoda (Novosibirsk) Professor, Academician RAS

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Vasily V. Kashtalap (Kemerovo) MScD

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Corresponding
member of RAS

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg) MScD

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar) Professor

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) MScD

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

EXECUTIVE EDITOR OF THE ISSUE

Evgeny O. Taratukhin (Moscow)

Editorial office:

119049, Moscow,
ul. Shabolovka, 23-254
e-mail: cardiojournal@yandex.ru
Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Grigory P. Arutyunov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Valery V. Gafarov (Novosibirsk)
Anatoly V. Govorin (Chita)
Sergei L. Dzemeshkevich (Moscow)
Dmitry V. Duplyakov (Samara)
Alexandr M. Karaskov (Novosibirsk)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg)

Roman A. Libis (Orenburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Sergey V. Nedogoda (Volgograd)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

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

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

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*

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

Assistant Managing Editor *Elena V. Ryzhova*

Science Editor *Elena Yu. Morosova*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Vladislava Yu. Zvezdkina, Elena Yu. Morosova*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям	9	Address to the readers
НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ		CLINICAL MEDICINE NEWS
Обзор зарубежных новостей клинической медицины	10	Clinical medicine updates: a review of international news
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		EDITORIAL
Таратухин Е. О. Коммуникация риска: этика, психология, право	11	Taratukhin E. O. Risk communication: ethics, psychology, law
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ		ORIGINAL ARTICLES
Мамедов М. Н., Друк И. В., Турушева Е. А., Еремина Е. Ю., Морозова Т. Е., Искендеров Б. Г., Сапожников А. Н., Дроздецкий С. И., Бадалов Н. Г. Особенности поведенческих факторов риска и клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний во время карантина в различных регионах России	15	Mamedov M. N., Druk I. V., Turusheva E. A., Eremina E. Yu., Morozova T. E., Iskenderov B. G., Sapozhnikov A. N., Drozdetsky S. I., Badalov N. G. Behavioral risk factors and clinical course of cardiovascular diseases and other noncommunicable diseases during quarantine in various regions of Russia
Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н. Мобильные приложения для борьбы с тревожностью и снижения уровня стресса: возможности для профилактики неинфекционной патологии	22	Zamyatin K. A., Nozdrachev D. I., Solovieva M. N. Mobile applications for anxiety and stress reduction: potential for preventing noncommunicable diseases
Сырова И. Д., Трубникова О. А., Тарасова И. В., Малева О. В., Семенов С. Е., Ложкин И. С., Барбараш О. Л. Влияние предоперационного умеренного когнитивного расстройства на цереброваскулярные события и когнитивный статус пациентов, перенёсших коронарное шунтирование (5-летнее наблюдение)	28	Syrova I. D., Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Maleva O. V., Semenov S. E., Lozhkin I. S., Barbarash O. L. Impact of preoperative mild cognitive impairment on cerebrovascular events and cognitive status in patients undergoing coronary artery bypass grafting: data from 5-year follow-up
Криночкин Д. В., Ярославская Е. И., Широков Н. Е., Гультяева Е. П., Криночкина И. Р., Коровина И. О., Мамарина А. В., Осокина Н. А., Мельников Н. Н., Трифанова Т. А., Горбатенко Е. А., Петелина Т. И. Сердечно-сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара	35	Krinochkin D. V., Yaroslavskaya E. I., Shirokov N. E., Gulyaeva E. P., Krinochkina I. R., Korovina I. O., Mamarina A. V., Osokina N. A., Melnikov N. N., Trifanova T. A., Gorbatenko E. A., Petelina T. I. Cardiovascular status and echocardiographic changes in survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge
Малишевский Л. М., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., Широков Н. Е., Лебедев Д. С. Анализ диагностической ценности электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса в предсказании обратного ремоделирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии	42	Malishevsky L. M., Kuznetsov V. A., Todosiychuk V. V., Shirokov N. E., Lebedev D. S. Diagnostic value of electrocardiographic markers of left bundle branch block in predicting left ventricular reverse remodeling in patients receiving cardiac resynchronization therapy
Кошельская О. А., Журавлева О. А., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю. Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска	50	Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Kologrivova I. V., Margolis N. Yu. Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk
Кудинова М. А., Шайдюк О. Ю. Необходимость развития личностных компетенций врача-кардиолога	61	Kudinova M. A., Shaydyuk O. Yu. Development of personal competencies of a cardiologist

Шнайдер Я. Э., Павлова Е. К., Селезнёв Е. В., Белова М. В., Зайцев Н. А. 65 Shnaider Ya. E., Pavlova E. K., Seleznev E. A., Belova M. V., Zaitsev N. V.
Коммуникативная компетентность врача-кардиолога: этического-психологического анализа
Communicative competence of a cardiologist: ethical and psychological analysis

Алексеева С. С., Стародубцев М. Э. 69 Alekseeva S. S., Starodubtsev M. E.
Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство: фигура и роль врача
Informed consent to medical intervention: the figure and role of a doctor

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Конради А. О., Галывич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В., Недошивин А. О., Нечаева Г. И., Ратова Л. Г., Шапошник И. И. от имени участников программы КОНСОНАНС 73 Konradi A. O., Galyavich A. S., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nechaeva G. I., Ratova L. G., Shaposhnik I. I. on behalf of the KONSONANS program participants
Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС
Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

Шимкевич А. М. 83 Shimkevich A. M.
Клинический случай применения фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца
Fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol in a patient with stable coronary artery disease: a case report

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

Лясникова Е. А., Федотов П. А., Трукшина М. А., Галенко В. Л., Проколова Л. В., Симоненко М. А., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю. 88 Lyasnikova E. A., Fedotov P. A., Trukshina M. A., Galenko V. L., Prokopova L. V., Simonenko M. A., Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu.
Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века
Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century

Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А. 97 Kobalava Zh. D., Shavarov A. A.
Практические аспекты анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца
Practical aspects of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease

Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Черных К. П., Джанелидзе М. О., Багдавадзе Г. Ш., Артюхов С. В., Чикин А. Е., Линец Ю. П. 107 Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Chernykh K. P., Dzhanelidze M. O., Bagdavadze G. Sh., Artyukhov S. V., Chikin A. E., Linets Yu. P.
Методы каротидной эндартерэктомии
Methods of carotid endarterectomy

Драпкина О. М., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В., Ряскина М. С., Черник Т. А. 116 Drapkina O. M., Kravchenko A. Ya., Budnevsky A. V., Kontsevaya A. V., Ryaskina M. S., Chernik T. A.
Билирубин и сердечно-сосудистый риск
Bilirubin and cardiovascular risk

Orekhov A. Yu., Karazhanova L. K. 122 Orekhov A. Yu., Karazhanova L. K.
Роль почечной денервации в лечении артериальной гипертензии
Role of renal denervation in the treatment of arterial hypertension: a review

ИНФОРМАЦИЯ

INFORMATION

127

ЗАКЛЮЧЕНИЕ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ

EXPERT COUNCIL OPINION

Драпкина О. М., Концевая А. В. от имени рабочей группы 129 Drapkina O. M., Kontsevaya A. V. on behalf of the working group
Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов
New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board



**МКК
2021**

III Московский Конгресс Кардиологов

Москва, ул. Покровка, 47
Цифровое деловое пространство

**18-19
ноября
2021**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас на III Московский конгресс кардиологов, который состоится 18-19 ноября 2021 года на площадке Цифровое деловое пространство (г. Москва, ул. Покровка, 47).

В работе конгресса примут участие ведущие мировые эксперты в области клинической, фундаментальной кардиологии и смежных дисциплин (неврологии, эндокринологии, гематологии).

Председатель оргкомитета

Васильева Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы

(в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом Департамента здравоохранения города Москвы»)

Центр Атеротромбоза ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ

Университетская клиника кардиологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России

Патронат

Российское кардиологическое общество

Российское научное общество специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению

Выставочная экспозиция

В рамках конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинского оборудования, изделий медицинского назначения, лечебного питания и др.

Организована онлайн-трансляция конгресса с возможностью обратной связи.

Подробная информация на сайте:

www.cardiomoscow.ru

Время проведения

18 и 19 ноября 2021 г. с 9:00 до 18:00

Место проведения

Цифровое деловое пространство, ул. Покровка, 47

Вход на мероприятие свободный

Материалы конгресса, пакет участника предоставляются при регистрации

Приглашаем вас принять участие в работе конгресса и выставки!

**Организационно-технические вопросы,
дополнительная информация, пригласительные билеты и другое**

Информационно-выставочное агентство

«ИнфоМедФарм Диалог»

Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)



Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Батюшин М. М., Болдина М. В., Кршташич Г., Мацут Дж., Салухов В. В., Шимосава Т., Шустов В. В., Тарловская Е. И., Вртовец Б., Ваннер К., Айсанов З. Р., Арутюнов Г. П., Авдеев С. Н., Бабин А. П., Каттанео М., Чесникова А. И., Езов М. В., Камилова У. К., Козиолова Н. А., Лопатин Ю. М., Митьковская Н. П., Мораис Ж., Галстян Г. Р., Сарыбаев А. Ш., Сугралиев А. Б., Явелов И. С., Есаян А. М., Золотовская И. А., Жангелова Ш. Б., Зырянов С. К., Мельников Е. С., Башкинов Р. А., Шляхто Е. В.

Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества 

Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллузек М. Ф., Барина И. В., Вицены М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеишчиков Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Л. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатьков И. Е., Якушин С. С., Беленков Ю. Н.

Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии 

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) 

Рекомендации ESC 2020 по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца 

135 Arutyunov A. G., Seferovic P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Batyushin M. M., Boldina M. V., Krstačić G., Macut Dj., Salukhov V. V., Shimosawa T., Shustov V. V., Tarlovskaya E. I., Vrtovec B., Wanner C., Aisanov Z. R., Arutyunov G. P., Avdeev S. N., Babin A. P., Cattaneo M., Chesnikova A. I., Ezhov M. V., Kamilova U. K., Koziołova N. A., Lopatin Yu. M., Mitkovskaya N. P., Morais J., Galstyan G. R., Sarybaev A. Sh., Sugraliev A. B., Yavelov I. S., Essaian A. M., Zolotovskaya I. A., Zhangelova Sh. B., Zyryanov S. K., Melnikov E. S., Bashkinov R. A., Shlyakhto E. V.

Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology 

152 Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Shupenina E. Yu., Ballyuzek M. F., Barinova I. V., Vitsenya M. V., Davydkin I. L., Dundua D. P., Duplyakov D. V., Zateishchikov D. A., Zolotovskaya I. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Moiseeva O. M., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nikitin I. G., Poltavskaya M. G., Potievskaya V. I., Repin A. N., Sumin A. N., Zotova L. A., Tumyan G. S., Shlyakhto E. V., Khatkov I. E., Yakushin S. S., Belenkov Yu. N.

Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy 

CLINICAL GUIDELINES

234 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 

330 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease 

Уважаемые коллеги!

В этот номер Российского кардиологического журнала, выходящий к Конгрессу, вош ли разноплановые статьи, показывающие спектр возможностей и интересов кардиологии как клинической дисциплины. Тем не менее, центральной темой номера мне бы хотелось заявить этико-правовые и психосоциальные аспекты работы с пациентами. Это направление становится всё более актуальным.

Так уж складывается, что за бурным расцветом биомедицинских технологий и потрясающими достижениями в лечении сердечно-сосудистой патологии теряется и отстаёт компонент работы с больным как частью социума, как с личностью, идентичностью, “самостью”. Этот компонент является этическим императивом медицины: именно в помощи страдающему человеку и состоит суть отношений врача и пациента. Однако в эпоху технологий необходимо пересматривать и находить новые пути взаимодействия. Это важно, во-первых, ввиду усиления роли правовых категорий — регламентации оказания помощи, тонкостей информирования и получения согласия пациента, особенностей врачебной тайны в цифровом здравоохранении и в период пандемии. Во-вторых, ввиду расширяющегося понимания социокультурных факторов риска становится всё более сложной роль врача как коммуницирующего помогающего субъекта — человека, наделённого властью медицины, в задачи которого входит создание конструктивного переживания пациентом своего состояния, повышение приверженности, установление путей повышения уровня здоровья.

Всё это требует осмысления этических, правовых, психологических сторон взаимодействия кардиолога и пациента. Ряд статей, вошедших в номер журнала, предлагают такое осмысление, с разных точек зрения. Безусловно, данные вопросы следует решать комплексно, междисциплинарно, в диалоге клиницистов, юристов, психологов и философов.

Желаю плодотворного Конгресса, новых идей и перспектив!

Заведующий кафедрой биоэтики и права ЮНЕСКО в РНИМУ им. Н. И. Пирогова
Таратухин Евгений Олегович



ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Авторы из Израиля обсуждают новую модель прогнозирования риска кровотечения при терапии пероральными антикоагулянтами взамен HAS-BLED. В исследование Barnett-Griness, et al. (2021) было включено 47 тыс. пациентов из популяции медицинского объединения, предоставляющего медицинские услуги более чем 4,7 млн человек в Израиле. Средний возраст включенных пациентов 78,7 лет, все с фибрилляцией предсердий, и всем были назначены пероральные антикоагулянты. После оценки эпизодов случившегося кровотечения авторы создали шкалу, включающую 9 переменных: мужской пол, анемия, тромбоцитопения, антитромбоцитарная терапия, гипертензия, анамнез кровотечения, факторы риска падений, низкий уровень холестерина, низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Публикуются данные исследования ISCHEMIA, посвященного сравнению инвазивного и медикаментозного подходов у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца и умеренной либо выраженной ишемией. Было рандомизировано 5 тыс. пациентов. Выраженность коронарной болезни сердца классифицировалась по индексу Дюка. Наблюдение продолжалось 4 года. Показано, что тяжесть (выраженность) ишемии не была ассоциирована с повышенными рисками после коррекции данных по тяжести коронарного атеросклероза. Инвазивное лечение не снижало смертности от всех причин к 4-му году наблюдения ни в одной из подгрупп как по тяжести ишемии, так и выраженности коронарного поражения.

(По данным: Circulation, 2021)

Авторы из Китая, Neal, et al. (2021), провели изучение заменителей соли относительно сердечно-сосудистых событий и смерти. Они включили популяцию из 600 деревень Китая с общим числом участников 21 тыс. Средний возраст 65 лет, из них у 72 был анамнез инсульта, у 88% была артериальная гипертензия. Наблюдение длилось 5 лет. Рандомизированы пациенты были 1:1 в группы, употреблявшие сользамениватель, на четверть состоявший из хлорида калия, или обычную соль (контроль). Показано, что для лиц с уже отягощенным анамнезом, т.е. имевших инсульт, артериальную гипертензию, а также более старшего возраста, замена соли имела значение. У них были ниже уровни летальности, инсульта, больших сердечно-сосудистых событий.

(По данным: NEJM, 2021)

Корейские авторы изучали связь кальцификации коронарных артерий и физической активности пациентов. Sung, et al. (2021) включили в проспективное когортное исследование 25,5 тыс. участников с каль-

цинозом коронарных артерий. Они были разделены на группы по физической активности: без таковой, с умеренной и направленной на здоровье ("health-enhancing physically active"). Выявлено, что имеется прямая связь между прогрессированием кальциноза коронарных артерий и уровнем физической активности, независимо от исходного уровня кальция.

(По данным: Heart BMJ, 2021)

Исследование CIAO-ISCHEMIA ставило задачей изучить естественное течение ишемии без обструктивного коронарного поражения. Reynolds, et al. (2021) включили ~1 тыс. пациентов, проведя оценку по опроснику ишемии Сизтл, а также при помощи стресс-эхокардиографии. Показано, что хотя у пациентов без обструктивного поражения на фоне лечения происходит уменьшение как объективной ишемии, так и клинической выраженности, эти два параметра не коррелируют. Авторы подчеркивают, что исследование показало сложную патофизиологию ишемии без обструктивного поражения и многофакторную природу самой стенокардии.

(По данным: Circulation, 2021)

Приводятся данные изучения вакцины от COVID-19. Barda, et al. (2021) провели анализ данных 885 тыс. привитых мРНК вакциной BNT162b2 в популяции Израиля. Показано, что применение вакцины не было ассоциировано с повышенными рисками большинства изучавшихся побочных эффектов (нежелательных явлений). Был несколько выше риск развития миокардита (отношение рисков 3,2), а также отмечались лимфаденопатия, аппендицит, герпес зостер. Авторы отмечают, что те же риски были существенно выше в анализируемой когорте переболевших непосредственно COVID-19, у которых отношение риска миокардита было 18, а также имелись риски тромбозов и тромбоемболий, перикардита, инфаркта миокарда.

(По данным: NEJM, 2021)

Авторы из Великобритании обратились к прогностическому значению анализа высокочувствительного тропонина при поступлении пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Было проведено обсервационное исследование, включающее последовательно госпитализированных пациентов со STEMI, у которых измерялся уровень вч-тропонина Т исходно и через 12 ч после проведения чрескожного коронарного вмешательства. Было включено 3113 пациентов, наблюдение 53 мес. Уровень вч-тропонина Т выше 515 нг/л был независимо ассоциирован с повышенной внутрибольничной летальностью (отношение рисков 2,5 у верхних квартилей к нижним). Показатель через 12 ч не показал подобной взаимосвязи.

(По данным: Heart BMJ, 2021)



Коммуникация риска: этика, психология, право

Таратухин Е. О.

Взаимодействуя с пациентом, врач находится в рамках определённой культурной практики — научной медицины и государственной системы охраны здоровья, — выйти за пределы которой он не имеет права юридически. Но более широкое понимание медицины как культурного феномена, целью которого является позитивное здоровье, требует и более разноплановой точки зрения на работу с пациентом. Проблема пациента может быть более сложна, чем взгляд на неё с общепринятой точки зрения: научной, доказательной. Потому в коммуникации риска как элемента работы с приверженностью или как части подписания информированного добровольного согласия, необходимы иные способы относиться к ситуации пациента и причинам, по которым он факторы риска имеет. Этический и психологический взгляд на клиническое взаимодействие позволяет более целостно обращаться к картине заболевания.

Ключевые слова: факторы риска, алгоритмы, клинические рекомендации, врачебная этика, биоэтика, приверженность, пациентоориентированность, отношения врач-пациент

Отношения и деятельность: нет.

Risk communication: ethics, psychology, law

Taratukhin E. O.

When communicating with a patient, a doctor is within a certain cultural practice (science-based medicine and state health care system), falling outside the limits of which is not legal. However, a broader understanding of medicine as a cultural phenomenon with a focus on health also requires a more varied perspective on patient care. The patient's problem can be more complex than looking at it from science- and evidence-based point of view. Therefore, in risk communication as an element of work with adherence or as part of signing informed consent, different ways are needed to consider a patient's situation. An ethical and psychological perspective on clinical interactions allows for a more holistic view of the disease.

Keywords: risk factors, algorithms, clinical guidelines, medical ethics, bioethics, adherence, patient-centered care, doctor-patient relationship.

Предмет медицины — здоровье. И хотя практика оказания медицинских услуг ярко демонстрирует иное прочтение предмета медицины — лечение болезней, — всё же направления здравоохранения, связанные с первичной профилактикой, реабилитацией, прогнозированием и индивидуализацией риска, оставляют в медицине место для позитивного здоровья.

В системе координат, где человек является биосоциальным субъектом, здоровье определяется как благополучие на уровне физическом, ментальном и социальном. Социальное — соматизируется, а соматическое оказывает влияние на взаимодействие человека с социальной средой [1]. Работа в рамках профилактики, главным образом, нацелена на психосоциальный компонент устройства человека, пока функциональные нарушения не привели к патомор-

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Таратухин Е. О. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО международного факультета, магистр психологии, магистр культурологии, ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

Рукопись получена 01.09.2021

Рецензия получена 10.09.2021

Принята к публикации 24.09.2021



Для цитирования: Таратухин Е. О. Коммуникация риска: этика, психология, право. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4678. doi:10.15829/1560-4071-2021-4678

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Taratukhin E. O. ORCID: 0000-0003-2925-0102.

Corresponding author: cardio03@list.ru

Received: 01.09.2021 **Revision Received:** 10.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

For citation: Taratukhin E. O. Risk communication: ethics, psychology, law. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4678. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4678

фологическим изменениям, зафиксировав нарушенную функцию в структуру.

Понятие коммуникации рисков предполагает информирование общества и отдельных людей об опасностях, которые им грозят. В медицине коммуникация риска может иметь общественный характер (пропаганда правильного питания, отказа от курения, необходимости вакцинации от сезонных инфекций) или индивидуальный. Риски конкретного пациента обсуждаются, во-первых, когда необходимо информировать и получить информированное добровольное согласие (либо отказ), во-вторых, когда необходимо сформировать приверженность назначениям врача, а шире — сформировать конструктивное отношение к ситуации [2]. Коммуникация медицинского риска исходит из знания о механизмах патогенеза и спосо-

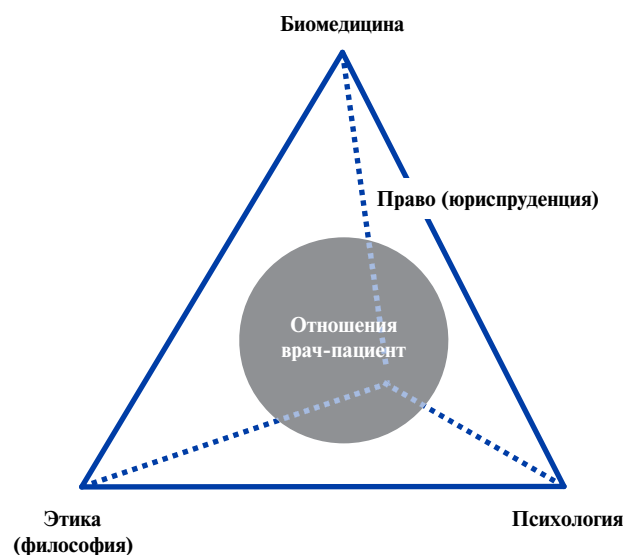


Рис. 1. Четыре составляющих практики отношений врач-пациент.

бах коррекции патофизиологических сдвигов. Это знание является содержанием медицины.

Медицина, в свою очередь, существует не одно тысячелетие. Привычная модель её, формирующая современную социальную систему, научная и доказательная, насчитывает всего лишь десятки лет своего существования. Тем не менее, благодаря науке как институту познания и экономической системе, зависящей от достижений науки, медицина (практика медицины) встроена в общественные отношения таким образом, чтобы находиться в центре между четырьмя оформляющими её силами (рис. 1): собственно биомедицинским знанием, психологией коммуникации, правовыми рамками, этикой (шире — философией). Правовые вопросы следует выделять из этики, поскольку право как институт государства наделено существенными особенностями и функциями. Следует отметить также, что иные системы, нежели научная “западная” модель, например, традиционная китайская медицина, совершенно по-иному были бы встроены в институт общества и государства. Цели таких “других медицинских” в равной степени отличались бы, как и подходы к достижению этих целей. Например, китайская медицина, рассматривающая в качестве семиотической и эвристической базы обобщённые явления внешней среды (“ветер”, “холод”, “сырость” и др.) во влиянии на процессы гомеостаза человека [3], в холистическом ключе понимала бы под отдельной медицинской услугой нечто иное, нежели западная модель. И не давала бы гарантий, поскольку в её функционале значительную роль играет сам пациент и его психосоматическое состояние.

Западная модель сформировалась благодаря бурному развитию биологии и химии в контексте товарно-денежной экономики, рынка, а также формиро-

вания регуляторных правовых институтов. Задачи, способы работы, а значит и сами отношения в рамках западной модели медицины очерчены этим контекстом, выделяя из универсального поля медицинского знания определённые, нужные, подходящие его аспекты.

Врач как непосредственный актор медицинского знания определённого рода поставлен в рамки предоставления медицинской услуги (внутри более широкого понятия медицинской помощи). Услуга включает в себя 1) биомедицинскую основу, доказанную статистическими методами естественных наук, 2) психологию коммуникации и психологические аспекты переживания ситуации пациентом, 3) этику клинического взаимодействия (медицинскую этику), а также 4) ряд правовых особенностей конкретной услуги и отношений врач-пациент в целом. Учитывая биосоциальную природу человека [4], этика и психология могут повлиять на биомедицинскую составляющую, хотя такое влияние, будучи предметом гуманитарного знания, сложно алгоритмизировать.

Коммуникация риска, т.е. доведение до сведения пациента возможных негативных сценариев развития ситуации, может быть рассмотрена в подобном “тетраэдре”:

- клиническая (биомедицинская) сторона предполагает знание врача и института медицины в целом о типичном течении конкретной патологии в рамках нозологической, классификационной единицы, с поправкой на индивидуальные биомедицинские особенности организма самого пациента;

- психологическая сторона включает цели по формированию конструктивного отношения (или совладания) с ситуацией, по созданию мотивации к здоровому изменению поведения либо к следованию назначениям врача (приверженность);

- правовая сторона приводит ситуацию взаимодействия в соответствие ценностям конкретного общества и государства, а точнее, к ценностям, заложенным законодателем в источники права (законы, основной закон, прецеденты), включая, например, требования к информированному добровольному согласию;

- этическая сторона ставит вопросы, связанные с самими целями взаимодействия с пациентом, начиная от меры правды, которую можно (нужно) сообщить, заканчивая финансовой составляющей предоставления медицинской услуги.

Все эти атрибуты имеются имплицитно в конкретной “здесь и сейчас” ситуации взаимодействия врача и пациента, как правило, не проявляя себя то тех пор, пока коммуникация не наткнётся на противоречие.

Выделенные выше четыре ключевых понятия — знание, цели, соответствие и вопросы — очерчивают специфику коммуникации риска в конкретной

модели медицины. В западной модели знание врача абсолютно, т.к. своей основой имеет эмпирические данные и большие выборки, позволяющие достигать достоверности, претендующей на аксиоматичность. Феномен власти врача и состоит в том, что врач точно знает, как устроены риски и каковы варианты развития событий [5]. Цель, которая ставится в коммуникации врача и пациента по поводу рисков, основана на доказанной в опыте фундаментальной и клинической медицины взаимосвязи событий этиологии, патогенеза, исхода. Соответствие алгоритмам и иным нормативным документам необходимо, если речь идёт о лицензированной практике охраны здоровья. Сами же нормативные акты представляют собой метауровень того же фундаментального знания, только ещё более отчуждённый от уникальности конкретного пациента. Здесь появляются этические вопросы, простирающиеся от понятия не стопроцентной уверенности в правильности суждения до понятия автономии пациента — его права самостоятельно давать оценку своим состояниям (а также случаев, когда он не вправе этого делать).

Наиболее интересно посмотреть на коммуникацию риска с точки зрения, представляющей врача экспертом в биологической части проблемы, а пациента — экспертом в самом себе. Учитывая, что биосоциальная природа человека и его психосоматическое устройство (а равно культурно-психологическое — определяющее, например, мотивации) напрямую зависят от сформированной в сознании (в психике, опыте) картины ситуации, знание пациента о самом себе выводить за рамки взаимодействия нельзя [1]. Напротив, то новое, что пациент узнаёт о себе как “человеке болеющем”, ложится на его картину самого себя, переводя его в иной личностный или даже иной экзистенциальный статус. Обратная связь, получаемая врачом во время коммуникации, модулирует его дальнейшие действия и речь, однако каждое действие и высказывание также включает в себя врача как представителя медицины, здравоохранения, как человека, помогающего специалиста и так далее — т.е. социальную роль врача, ролевую функцию врача. И за всем этим по-прежнему стоит биомедицинское знание.

Примером может служить основанное на стратификации сердечно-сосудистого риска SCORE или SCORE-2 целеполагание коммуникации по поводу модифицируемого фактора риска атеросклероза. Рисками в этой ситуации являются ишемические события и другие осложнения атеросклероза. Задача коммуникации: составить адекватное степени опасности представление пациента о своём состоянии, чтобы он приобрёл мотивацию к модификации диеты, образа жизни и мог поддерживать эту мотивацию, а также принимал гиполипидемическую терапию. В данном случае знание врача устроено

довольно просто: имеется безусловная доказательная база связи нарушенного профиля липопротеидов крови с развитием коронарной болезни сердца. Примечательно, что в шкале коронарного риска SCORE-2 произведена дополнительная стратификация по странам [6]. К примеру, проживающая во Франции некурящая женщина 72 лет с уровнем холестерина вне липопротеидов высокой плотности 5,2 ммоль/л и с контролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление 126 мм рт.ст.) имела бы десятилетний риск развития сердечно-сосудистого события примерно 8%, тогда как точно такая же с биологической точки зрения жительница России имеет риск 31%, что в четыре раза выше. Фактически, такое серьёзное повышение полагаемого риска происходит за счёт введения дополнительных факторов, которые невозможно учесть в шкале: психосоциальной стабильности, социальной защищённости, экономического благополучия, состояния системы здравоохранения, качества пищи, культурных стереотипов потребления пищи или алкоголя, множества иных, пока ещё локализуемых в рамки государств, особенностей. В то же время подобное принципиальное усложнение шкалы риска симптоматично для признания системой охраны здоровья потенциальной тупиковости любых стратификаций и перспектив возвращения к работе с уникальностью конкретного больного на новом витке спирали развития медицины. Очевидно также, что 8% и 31% — это некие средние значения, и жительница Франции с низким доходом, низким уровнем образования, с проблемами в семье, проживающая в неблагополучном районе может иметь риск выше, чем россиянка — пенсионерка с обеспеченными детьми и внуками, проживающая с ними в элитарном коттеджном посёлке. Как будет выстраиваться коммуникация риска у врача-кардиолога с двумя этими женщинами? Безусловно, от эпидемиологического взгляда произойдёт поворот к индивидуализации конкретных условий.

Значащей единицей в коммуникации по поводу риска является концепт — понятие, за которым стоит множество атрибутов и предпосылок, так или иначе включённых в него, но не выносимых отдельно в силу недостаточного их веса. Например, концепт курения на уровне инструментальном может включать в себя атрибуты текущего статуса (сейчас курит; бросил; не курил) и количества (пачка в день; полпачки в день и т.д.), но не включает *причины*, по которым пациент закуривает, его психологическое состояние в момент курения или его физиологические сдвиги, которые вызывает никотин. В упомянутом выше примере курение как компонент шкалы у франуженки имело бы причиной общий уровень её социально-индуцированного дистресса, а курение россиянки скорее носило бы характер эстетской при-

вычки. Эти и другие значащие единицы заложены по умолчанию в концепт курения благодаря обобщённому знанию о том, какое влияние курение имеет на развитие патологии в биомедицинском смысле. Представление о причинно-следственной связи факторов патогенеза позволяет не задаваться вопросом о том, что, возможно, патологический эффект фактора риска связан не столько с ним самим, сколько с его предпосылками.

Подобные вопросы могут иметь значение для коммуникации рисков, однако значение может быть приобретено, если к тому располагает вектор коммуникации, т.е. формирование определённого рода установок и представлений, картины болезни и развёртывания этой картины во времени (нарратив болезни). Другими словами, если условия взаимодействия позволяют сделать его более индивидуализированным, пациентоориентированным, то и подход станет менее универсальным. Это может привести к отходу от правовой основы такого взаимодействия, а именно от формально необходимых аспектов: клинических рекомендаций, методических рекомендаций, алгоритмов. На популяционном уровне такую ситуацию сложно себе представить хотя бы в силу юридической ответственности лиц, принимающих решения на популяционном уровне. На уровне индивидуального врачебного приёма это также может быть чревато привлечением к ответственности в случае, если будет нанесён ущерб. С другой стороны,

в случае отказа от индивидуализации, оценка возникшего ущерба скорее окажется в пользу невиновности врача, т.к. он действовал согласно нормативной базе.

Заключение

Основной вывод, который можно сделать из краткого рассмотрения клинической ситуации, где происходит разъяснение риска и вариантов прогноза, а задачей является получение добровольного согласия (отказа) или повышение приверженности назначениям, состоит в следующем. Смысловая система, связывающая научное биомедицинское знание с реальным пациентом, сложилась в определённых экономических, социальных, культурных условиях. Взаимоотношения в рамках медицинской помощи сегодня являются чётко очерченными и инструментализированными, поскольку происходят в рамках государственной гарантии (если не на оказание помощи, то как минимум на контроль её качества). В результате основное или даже единственное внимание получает та сторона состояния пациента, которая “подходит для” (fits) инструментов оказания помощи. Иные способы взаимодействия с медицинской проблемой пациента маргинализируются.

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

Литература/References

1. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russian Journal of Cardiology. 2014;(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
2. Heller O, Somerville C, Suggs SL, et al. The process of prioritization of non-communicable diseases in the global health policy arena. Health Policy Plan. 2019;34(5):370-81. doi:10.1093/heapol/czz043.
3. Wang WJ, Zhang T. Integration of traditional Chinese medicine and Western medicine in the era of precision medicine. J Integr Med. 2017;15(1):1-7. doi:10.1016/S2095-4964(17)60314-5.
4. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдюк О.Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
5. Foucault M. Psychiatric power: lectures at the Collège de France, 1973-1974. Picador. 2008. 416pp. ISBN: 9780312203313.
6. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart journal. 2021;42(34):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.

Особенности поведенческих факторов риска и клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний во время карантина в различных регионах России

Мамедов М. Н.¹, Друк И. В.², Турушева Е. А.², Еремина Е. Ю.³, Морозова Т. Е.⁴, Искендеров Б. Г.⁵, Сапожников А. Н.⁶, Дроздецкий С. И.⁷, Бадалов Н. Г.⁴

Цель. Оценить особенности поведенческих факторов риска и динамику клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) во время карантина в различных регионах России.

Материал и методы. В многоцентровое когортное одномоментное исследование были включены 205 мужчин и женщин из 6 российских городов, затем 4 из них (Саранск, Нижний Новгород, Пенза, Ульяновск) по региональному принципу объединены в одну группу — Поволжский регион (Поволжье). В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 30-69 лет с наличием одного и более ХНИЗ (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца с или без перенесенного инфаркта миокарда, сахарный диабет 2 типа, хроническая обструктивная болезнь легких/бронхиальная астма и онкологические заболевания с применением химио и/или лучевой терапии), находящиеся на карантинной самоизоляции в период коронавирусной инфекции. Все пациенты были анкетированы с помощью вопросника, включающего социально-демографические показатели, поведенческие факторы риска, клинический статус основного заболевания, заболеваемость коронавирусной инфекцией и ее осложнения. Самооценка динамики состояния здоровья осуществлялась с помощью Европейского опросника оценки качества жизни.

Результаты. У каждого третьего москвича интенсивность физической активности уменьшилась, а в группах пациентов из Омска и Поволжья ее отрицательная динамика составила 45% и 43%, соответственно. Увеличение частоты питания и нарушение пищевых привычек в Москве и Омске отмечалось в 18,2% и 18,7% случаев, тогда как в группе из Поволжья данные показатели были в 2 раза выше (42,4%). В то же время в когортах не выявлено статистически значимой динамики употребления алкоголя и курения. Гипертонические кризы во время пандемии отмечались во всех трех подгруппах, но больше их зарегистрировано в Поволжье, у каждого третьего пациента ($p < 0,05$ по сравнению с Москвой), в группе из Омска у каждого четвертого, а среди москвичей не более 5%. Ухудшение клинических показателей у больных со стенокардией отмечалось до 15% случаев, наименьшее число отмечалось в группе из Омска (5,3%), в 3 раза меньше, чем в других подгруппах. Изменения количества и режима приема сахароснижающей терапии отметили пациенты их Омска, 30% из них ($p < 0,05$ по сравнению с Поволжьем) увеличили дозы принимаемых препаратов. Хроническая обструктивная болезнь легких зарегистрирована в группе с наибольшим количеством пациентов из Поволжья — 14,1% ($p < 0,05$ по сравнению с Омском), об увеличении дозы препаратов заявили 17% пациентов в этой группе. О наличии онкозаболеваний различной локализации заявили 13,6% москвичей, в двух остальных группах подобных заболеваний зарегистрировано ~5% случаев. Наибольшее число пациентов из Поволжья отметили отрицательную динамику состояния здоровья за последний год (30,8%), аналогичный показатель выявлен у каждого пятого пациента из Омска (19,6%), среди больных из Москвы 13,6% заявили об изменении состояния здоровья.

Заключение. Во время карантина и самоизоляции среди пациентов с ХНИЗ отмечены изменения пищевых привычек и ограничение физической активности, тогда как прием алкоголя и частота курения практически не изменились. Изменение клинического состояния характеризовалось в виде увеличения частоты возникновения гипертонического криза, увеличения доз антигипертензивных и сахароснижающих препаратов. В зависимости от региона отрицательную динамику состояния здоровья отметили от 13% до 31% пациентов с ХНИЗ.

Ключевые слова: карантин, самоизоляция, региональные особенности, факторы риска, хронические неинфекционные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Омский государственный медицинский университет Минздрава России, Омск; ³ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва, Саранск; ⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва; ⁵Пензенский институт усовершенствования врачей — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза; ⁶ФГБОУ ВО Ульяновский государственный университет, Ульяновск; ⁷ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия.

Мамедов М. Н.* — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела вторичной профилактики ХНИЗ, ORCID: 0000-0001-7131-8049, Друк И. В. — д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины, ORCID: 0000-0001-8317-7765, Турушева Е. А. — к.м.н., зав. дневным стационаром БУЗОО Клинический кардиологический диспансер, ORCID: 0000-0003-3410-0213, Еремина Е. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой профилактики внутренних болезней, ORCID: нет, Морозова Т. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики, ORCID: 0000-0002-3748-8180, Искендеров Б. Г. — д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии, ORCID: 0000-0003-3786-7559, Сапожников А. Н. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: нет, Дроздецкий С. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской и поликлинической терапии, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Бадалов Н. Г. — д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины, реабилитации и курортологии, зам. директора по научной и методической работе, ORCID: 0000-0002-1407-3038.

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

АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 12.08.2021

Рецензия получена 17.09.2021

Принята к публикации 24.09.2021



Для цитирования: Мамедов М. Н., Друк И. В., Турушева Е. А., Еремина Е. Ю., Морозова Т. Е., Искендеров Б. Г., Сапожников А. Н., Дроздецкий С. И., Бадалов Н. Г. Особенности поведенческих факторов риска и клинического течения сердечно-сосудистых заболеваний и других хронических неинфекционных заболеваний во время карантина в различных регионах России. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4670. doi:10.15829/1560-4071-2021-4670

Behavioral risk factors and clinical course of cardiovascular diseases and other noncommunicable diseases during quarantine in various regions of Russia

Mamedov M. N.¹, Druk I. V.², Turusheva E. A.², Eremina E. Yu.³, Morozova T. E.⁴, Iskenderov B. G.⁵, Sapozhnikov A. N.⁶, Drozdetsky S. I.⁷, Badalov N. G.⁴

Aim. To assess the behavioral risk factors and the clinical course of cardiovascular diseases (CVDs) and other noncommunicable diseases (NCDs) during quarantine in various regions of Russia.

Material and methods. This multicenter cohort cross-sectional study included 205 men and women from 6 Russian cities. Further, 4 of them (Saransk, Nizhny Novgorod, Penza, Ulyanovsk) were combined into one group — the Volga region. The study included men and women aged 30-69 years with one or more NCDs (hypertension, coronary artery disease with or without myocardial infarction, type 2 diabetes, chronic obstructive pulmonary disease/asthma and cancer in patients receiving chemotherapy and/or radiation therapy) who were self-isolated during coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. For all patients, a questionnaire was used, which included socio-demographic parameters, behavioral risk factors, status of the underlying disease, incidence of COVID-19 and its complications. Self-assessment of the state of health was carried out using the European Quality of Life Questionnaire.

Results. In every third Muscovite, the intensity of physical activity decreased, and in the groups of patients from Omsk and the Volga region, it was 45% and 43%, respectively. An increase in meal frequency and an impairment of eating habits in Moscow and Omsk was noted in 18,2% and 18,7% of participants, while in Volga region subjects, these parameters were 2 times higher (42,4%). At the same time, no significant changes of alcohol consumption and smoking was revealed in the cohorts. Hypertensive crises during a pandemic were noted in all three subgroups, but more of them were recorded in the Volga region — in every third patient ($p < 0,05$ compared to Moscow), in the Omsk group — in every fourth patient, and among Muscovites — no more than 5%. Clinical deterioration in patients with angina was noted in 15% of cases, while the smallest number was noted in Omsk subjects (5,3%), three times less than in other subgroups. Changes in intensity and regimen of hypoglycemic therapy were noted in patients from Omsk, while 30% of them ($p < 0,05$ compared with the Volga region) increased the doses of medications taken. Chronic obstructive pulmonary disease was registered in the group with the largest number of Volga region patients — 14,1% ($p < 0,05$ compared to Omsk), while 17% of patients in this group increased the dose of drugs. Any cancer was recorded in 13,6% of Muscovites, while in the other two groups — about 5%. The largest number of patients from the Volga region noted a health decline over the past year (30,8%), while every fifth patient from Omsk (19,6%) and 13,6% of Muscovites reported health changes.

Conclusion. During quarantine and self-isolation, changes in dietary habits and physical activity decline were noted among patients with NCDs, while alcohol consumption and smoking remained practically unchanged. The change in clinical status was characterized by an increase in hypertensive crisis incidence, an increase in doses of antihypertensive and hypoglycemic medication. Depending on the region, the health decline was noted by 13-31% of patients with NCDs.

Keywords: quarantine, self-isolation, regional characteristics, risk factors, non-communicable diseases.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; ²Omsk State Medical, Omsk; ³N. P. Ogarev Mordovia National Research State University, Saransk; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁵Penza Institute of Advanced Training of Doctors — branch of the Russian Medical Academy Continuing Professional Education, Penza; ⁶Ulyanovsk State University, Ulyanovsk; ⁷Volga Research Medical, Nizhny Novgorod, Russia.

Mamedov M. N.* ORCID: 0000-0001-7131-8049, Druk I. V. ORCID: 0000-0001-8317-7765, Turusheva E. A. ORCID: 0000-0003-3410-0213, Eremina E. Yu. ORCID: none, Morozova T. E. ORCID: 0000-0002-3748-8180, Iskenderov B. G. ORCID: 0000-0003-3786-7559, Sapozhnikov A. N. ORCID: none, Drozdetsky S. I. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Badalov N. G. ORCID: 0000-0002-1407-3038.

*Corresponding author:
mmamedov@mail.ru

Received: 12.08.2021 **Revision Received:** 17.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

For citation: Mamedov M. N., Druk I. V., Turusheva E. A., Eremina E. Yu., Morozova T. E., Iskenderov B. G., Sapozhnikov A. N., Drozdetsky S. I., Badalov N. G. Behavioral risk factors and clinical course of cardiovascular diseases and other non-communicable diseases during quarantine in various regions of Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4670. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4670

Во всем мире пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) характеризуется высокой заболеваемостью и огромными социально-экономическими потерями, что отразилось на работе систем здравоохранения и изменении приоритетов [1]. Это не могло не отразиться на качестве оказания помощи пациентам с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ), представляющими собой серьезную медико-социальную проблему в целом [2]. С другой стороны, в первые месяцы распространения COVID-19 было показано, что пожилой возраст пациентов, курение, ожирение, артериальная гипертензия, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания, а также их коморбидность являются предикторами развития осложнений, включая летальный исход [3, 4].

Всемирная организация здравоохранения, в качестве одной из основных мер для профилактики заболеваемости COVID-19, рекомендовала ограничения в виде карантина и самоизоляции населения, что сопровождалось изменением объема медицинской помощи пациентам с ХНИЗ. Это было связано с перегруженностью лечебно-профилактических учреждений и ограниченным приемом пациентов в учреждениях первичного звена здравоохранения. Все эти обстоятельства в совокупности оказали влияние на клиническое течение ХНИЗ и поведенческие привычки пациентов [5, 6].

В 2020г в зарубежной литературе появились первые публикации о последствиях ограничительных мер на оказание плановой и экстренной медицинской помощи для пациентов с хроническими заболеваниями [7]. В отечественной литературе эта тема мало изучена, тем не менее для разработки мер по

профилактике последствий карантинных ограничений актуальным является изучение динамики важных факторов риска (ФР) и клинического статуса пациентов с различными ХНИЗ [8, 9].

Целью настоящего исследования была оценка особенностей поведенческих ФР и динамики клинического течения ССЗ и других ХНИЗ во время карантина в различных регионах России.

Материал и методы

В многоцентровое когортное одномоментное исследование были включены 205 мужчин и женщин из 6 российских городов (Москва, Омск, Саранск, Нижний Новгород, Пенза, Ульяновск). 4 города по региональному принципу объединены в одну группу — Поволжский регион (Поволжье). В исследование были включены мужчины и женщины в возрасте 30–69 лет с наличием одного и более ХНИЗ, находящиеся на карантинной самоизоляции в период COVID-19. К числу ХНИЗ отнесли артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца с или без перенесенного инфаркта миокарда, СД 2 типа, ХОБЛ/бронхиальную астму и онкологические заболевания с применением химио- и/или лучевой терапии.

Критериями исключения служили: наличие психических расстройств и тяжелые соматические заболевания, в т.ч. в стадии декомпенсации.

Анкетирование. Все пациенты были анкетированы с помощью опросника, подготовленного в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины. В него были включены паспортные данные, социально-демографические показатели, динамика поведенческих ФР, включая курение, прием алкоголя, питания и физической нагрузки, оценка клинического состояния по основному заболеванию, учет проводимой терапии, психосоматического статуса (уровня тревоги, депрессии и хронического стресса) до и после пандемии. Также была проанализирована заболеваемость COVID-19.

Анкета являлась главным документом — основным материалом для проведения статистической обработки.

К курящим относились лица, выкуривающие хотя бы одну сигарету в сутки. Статус курения распределялся следующим образом: никогда не курившие, курившие в прошлом, курящие в настоящее время.

Статус потребления алкоголя оценивался по следующим критериям:

- никогда не употребляли алкоголь (бросил пить);
- для мужчин: мало и умеренно — <168 г этанола в нед., много — ≥168 г этанола в нед.;

Самооценка динамики состояния здоровья осуществлена с помощью Европейского опросника оценки

качества жизни (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D).

Инструментальные исследования. Всем пациентам измеряли артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений. Измерение АД проводилось стандартным сфигмоманометром в спокойном положении, сидя, после 5-минутного отдыха, на правой руке пациента. Систолическое АД фиксировали при появлении 1 тона Короткова (I фаза), диастолическое АД — при исчезновении тонов (V фаза). Уровень АД оценивался двукратно с интервалом примерно 2–3 мин, в анализ включалось среднее из двух измерений.

Для характеристики антропометрических показателей измеряли рост, массу тела и производился расчет индекса массы тела (ИМТ). ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали, как соотношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах по формуле ($ИМТ = m/p^2$, где m — масса тела человека (кг), p — рост (м)).

Контроль сбора материала и тренинг исследователей. Материалы для публикации собраны во время оказания плановой медицинской помощи госпитализированным пациентам. Сбор материала был осуществлен с участием врачей первичного звена терапевтического профиля. Исследование было проведено с июня по октябрь 2020г. По протоколу и заполнению анкеты был проведен тренинг в онлайн-режиме, анкеты в выборочном режиме проверялись независимыми экспертами. Обработка полученных результатов была осуществлена централизованно в Национальном медицинском исследовательском центре терапии и профилактической медицины.

Статистический анализ. Статистический анализ проводился с использованием библиотек Scipy 1.1.0, NumPy 1.14.3 для Python 3.6.5 (Python Software Foundation, США) и среды R 3.6.1 с открытым исходным кодом. Достоверность различий между двумя независимыми выборками оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Для проверки связи между категориальными переменными использовались тест хи-квадрат и точный критерий Фишера. Гипотеза о равенстве средних значений в более, чем двух группах, проверялась с помощью теста Краскела-Уоллиса. Парные множественные сравнения проводились с поправкой Холма. Результаты принимались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Настоящее исследование было посвящено изучению изменения поведенческих ФР и клинического состояния пациентов с ХНИЗ в трех российских городах и регионах во время карантина и самоизоляции. По данным международного исследования с участием 202 врачей из 47 стран во время пандемии рутинная медицинская помощь пациентам с хроническими заболеваниями была перемещена в виртуальное пространство [5]. Во всех этих странах, из-за

Таблица 1

**Социально-демографические показатели
в обследуемой когорте**

	Москва, n=22 (10,7%)	Омск, n=91 (44,4%)	Поволжье, n=92 (44,9%)
Возраст, лет	58,9±2,5	58,3±2,9	65,3±3,1
Пол (муж/жен)	11/11	38/57	35/56
Статус работы до пандемии			
Работал	13 (59%)	56 (60,9%)	41 (45%)
Образование			
Высшее	7 (31,8%)	34 (37,4%)	40 (43,5%)
Статус работы во время карантина			
Обычный режим	6 (27,3%)	31 (34%)	20 (21,7%)
Удаленная	7 (31,8%)	1 (1%)	8 (8,7%)
Временно не работал	0	9 (9,8%)	12 (13%)
Потерял работу	0	0	1 (1%)
Семейный статус			
Женат (замужем)	19 (86,4%)	60 (65,9%)	57 (62%)
Разведен(а)	1 (4,5%)	8 (8,8%)	9 (9,8%)
Вдовец (вдова)	1 (4,5%)	17 (18,7%)	25 (27,2%)
Никогда не был женат (замужем)	0	6 (6,6%)	1 (1%)

Таблица 2

Динамика поведенческих ФР в когорте лиц с ХНИЗ

Параметры	Москва, n=22 (10,7%)	Омск, n=91 (44,4%)	Поволжье, n=92 (44,9%)
Курение до пандемии	4 (18,2%)	12 (13,2%)	6 (6,5%)
Увеличение курения в период карантина	1 (25%)	0	4 (66,7%)
Прием алкоголя до пандемии	11 (50%)	64 (70,3%)	30 (32,6%)
Прием алкоголя в период карантина увеличился	0	0	2 (6,7%)
Физическая активность во время карантина уменьшилась	6 (18,2%)	40 (44%)	36 (39,1%)
Питание во время карантина не изменилось или уменьшилось	18 (81,8%)	74 (81,3%)	53 (57,6%)
Питание во время карантина увеличилось	4 (18,2%)	17 (18,7%)	39 (42,4%)

ограниченного доступа, больше всего пострадали пациенты с СД, гипертонией и ХОБЛ. Более того, 80% врачей сообщили, что психическое здоровье их пациентов ухудшилось во время пандемии и карантинных ограничений. Авторы приходят к заключению, что для исключения роста заболеваемости и смертности от заболеваний, не связанных с COVID-19, необходимо использовать все ресурсы для контроля пациентов с хроническими заболеваниями.

В России проведен ряд крупных исследований, включая создание регистров по оценке связи COVID-19 и ряда хронических заболеваний. Проанализированы предикторы развития осложнений среди пациентов, перенесших COVID-19, которые указывают о неблагоприятных исходах среди лиц, имеющих одно и более ХНИЗ [8-12].

В настоящем исследовании для оценки поведенческих ФР и клинического состояния пациентов анализировалось 3 группы. С учетом малочисленности групп пациенты 4 городов объединены по региональному принципу в одну под названием Поволжье.

В конечном итоге пациенты распределились в 3 группы: Москва, n=22 (10,7%), Поволжье (Саранск, Пенза, Нижний Новгород, Ульяновск), n=92 (44,9%) и Омск, n=91 (44,4%). Группы пациентов Поволжья и Омска по численности сопоставимы, тогда как группа из Москвы оказалась в 4 раза меньше. Группы из Москвы и Омска были сопоставимы по среднему возрасту, а в группе, состоящей из городов Поволжья, средний возраст оказался достоверно высоким ($p<0,05$). В то же время по гендерному составу статистически значимые различия между группами не выявлены (табл. 1). Соотношение мужчин и женщин в Москве составило 50/50%, в Омске 38,5/61,5%, а Поволжье 41,3/58,7%. Анализ семейного статуса показал, что большинство москвичей состоят в браке (90,5%), в Омске и Поволжье состоявшие в браке составили 66% и 62%, соответственно. В последних двух группах число вдовцов/вдов составило 18,7% и 27,2%, тогда как в разводе находилось в 2-3 раза меньше лиц.

В анализируемых группах был сопоставим уровень высшего образования: 33,3%, 44% и 37%, соот-

Таблица 3

Оценка клинического состояния пациентов
с ХНИЗ во время карантина

Параметры	Москва, n=22 (10,7%)	Омск, n=91 (44,4%)	Поволжье, n=92 (44,9%)
Гипертоническая болезнь	19 (86,4%)	61 (67%)	78 (84,8%)
Кризисы во время самоизоляции	1 (4,5%)	21 (23,1%)	31 (33,7%)
Доза препаратов во время самоизоляции увеличилась	0	1 (1,6%)	29 (37,2%)
Стенокардия	7 (31,8%)	20 (22,2%)	41 (44,6%)
Ухудшение клинического течения при стенокардии	1 (14,3%)	1 (5,3%)	4 (14,8%)
СД 2 типа	4 (18,2%)	22 (24,2%)	24 (26,1%)
Лечение СД, доза препаратов во время самоизоляции увеличилась	0	0	7 (30,4%)
ХОБЛ	0	3 (3,3%)	13 (14,1%)
Дозы препаратов увеличились		0	2 (16,7%)
Онкозаболевания	3 (13,6%)	5 (5,5%)	3 (3,3%)

Сокращения: СД — сахарный диабет, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

ветственно. До пандемии каждый второй из когорты работал в обычном режиме. Половина москвичей перешли на удаленный режим, в Поволжье на удаленный режим был переведен каждый пятый, тогда как в Омске на удаленной работе оказался один человек. Статус временного отсутствия работы указали 21% из Омска и 29% из Поволжья. Только один человек потерял работу (Поволжье) во время карантина.

Одной из главных задач настоящего исследования был анализ динамики поведенческих ФР во время карантина, к числу которых относились статус курения, приема алкоголя, изменения физической активности и нарушения питания. Согласно данным многоцентрового европейского исследования закрытие фитнес-центров, бассейнов и других оздоровительных комплексов, а также малоподвижный образ жизни и нарушения питания негативно повлияли на состояние пациентов с хроническими заболеваниями, особенно у лиц старшего возраста. Авторы подчеркивают, что ограничение выхода на улицу также влияло на концентрацию витамина Д, низкий уровень которого ассоциируется с некоторыми ХНИЗ [7].

Согласно опросу, до карантина курили 18% (n=4) из московской группы, 6,5% (n=6) пациентов из Омска и 13% (n=12) из городов Поволжья. Об увеличении частоты курения заявил 1 пациент из первой группы и 4 пациента из Поволжья. Изменения не носили статистически значимый характер (табл. 2).

До карантина об употреблении алкоголя заявил каждый второй пациент из первой группы, в то время как в группе из Омска этот показатель составил 73,6%, а в Поволжье этот показатель оказался в 2 раза меньше (33%), различие между двумя группами оказалось достоверным ($p < 0,0001$). Во время карантина увеличение употребления алкоголя практически не выявлено, во всех трех группах пациенты заявили об отсутствии изменений или о снижении приема алкоголя. Злоупотребление алкоголем рас-

сматривается как один из негативных факторов, влияющих на исход осложнений COVID-19 [13].

Анализ динамики физической активности демонстрирует, что во время карантина у каждого третьего москвича ее интенсивность уменьшилась, а в группах пациентов из Омска и Поволжья данная динамика составила 45% и 43%, соответственно. Различие между группами не было статистически значимым.

Увеличение частоты питания и нарушение пищевых привычек за время карантина и самоизоляции отмечалось в группах пациентов с ХНИЗ из Москвы и Омска (18,2% и 18,7% случаев, соответственно), тогда как в группе из Поволжья увеличение частоты питания и нарушение пищевых привычек оказалось в 2 раза больше (42,4%), различие между последними двумя группами оказалось достоверным ($p = 0,001$).

В группах пациентов изменения массы тела в среднем составили до 1 кг (-0,76 кг в Москве, +0,97 кг Поволжье). Гендерный анализ продемонстрировал, что у москвичек во время карантина масса тела снизилась в среднем на 2 кг, а в группе из Поволжья увеличилась на 1 кг, различия между группами носили статистически значимый характер ($p = 0,024$). Среди мужчин наблюдалось увеличение массы тела во всех группах в среднем от 0,5 до 1 кг, следовательно, достоверные различия не выявлены.

Эксперты утверждают, что во время пандемии и ограничения помощи пациентам с ХНИЗ увеличилась частота кризов и экстренных ситуаций, что отразилось на увеличении интенсивности проведенной плановой терапии [14, 15].

Согласно данным таблицы 3 среди пациентов с ХНИЗ, включенных в исследование, гипертоническая болезнь занимала основное место. Среди пациентов из Москвы они составили 86,4%, в группе из Поволжья 84,8%, а среди омичей 67% ($p < 0,02$ по сравнению с Москвой). Гипертонические кризы во время пандемии отмечались во всех трех под-

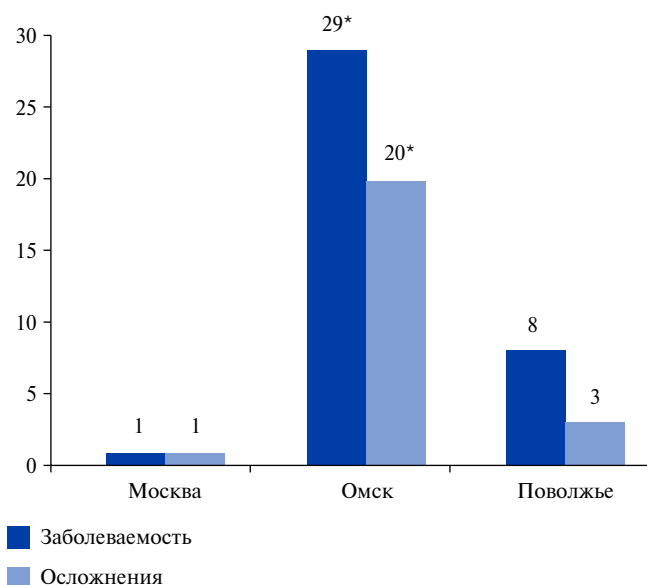


Рис. 1. Заболеваемость COVID-19 и ее осложнения в российской когорте с ССЗ и другими ХНИЗ (абсолютные цифры).

Примечание: * — $p < 0,01$ достоверность различия между группами лиц по заболеваемости COVID-19 и осложнений.

группах, но наибольшее их число зарегистрировано в Поволжье, у каждого третьего пациента ($p < 0,05$ по сравнению с Москвой), в группе из Омска у каждого четвертого, а среди москвичей не более 5%. 37,2% ($p < 0,001$ по сравнению с другими группами) пациентов с гипертонией из Поволжья увеличили дозы принимаемых антигипертензивных препаратов. В остальных подгруппах существенных изменений в режиме приема препаратов не наблюдалось. Стенокардия напряжения занимала второе место среди ХНИЗ в обследуемой группе пациентов: в группе из Поволжья в 45% случаев ($p < 0,007$ по сравнению с Омском), среди группы из Москвы у каждого третьего (31,8%), а среди омичей у каждого пятого (22,2%). Ухудшение клинического течения болезни у больных со стенокардией отмечалось до 15% случаев, наименьшее число зарегистрировано в группе из Омска (5,3%), в 3 раза меньше, чем в других подгруппах. СД 2 типа был зарегистрирован у каждого четвертого пациента, среди москвичей 18,2%, в других группах 24,2% (Омск) и 26,1% (Поволжье), соответственно. Изменение количества и режима приема сахароснижающей терапии отметили пациенты из Омска, т.к. 30% увеличили дозу препаратов ($p < 0,05$ по сравнению с Поволжьем). Наибольшая частота ХОБЛ зарегистрирована в группе с наибольшим количеством пациентов из По-

волжья — 14,1% ($p < 0,05$ по сравнению с Омском), об увеличении дозы препаратов заявили 17% пациентов в этой группе. О наличии онкозаболеваний различной локализации заявили 13,6% москвичей, в двух остальных группах лиц с подобными заболеваниями зарегистрировано ~5% случаев. Об ухудшении состояния здоровья заявил только один пациент с онкозаболеванием.

Оценка динамики состояния здоровья у больных ССЗ и другими ХНИЗ в условиях карантина продемонстрировала, что наибольшее число пациентов из Поволжья отметили отрицательную динамику состояния за последний год (30,8%), аналогичный показатель выявлен у каждого пятого пациента из Омска (19,6%), среди больных из Москвы 13,6% заявили об изменении состояния здоровья.

Среди пациентов с ХНИЗ 18,5% ($n=38$) заявили о перенесенной COVID-19, из них у 63% ($n=24$) зарегистрированы осложнения без летальных исходов (рис. 1). Наибольшее число пациентов в когорте с заболеванием COVID-19 зарегистрировано в Омске 31,9% ($p < 0,01$), тогда как в Поволжье случаев заболевания COVID-19 было в 3 раза меньше (8,7%), а в Москве в 4,5% случаев. По абсолютным цифрам наибольшее число осложнений отмечено в Омске ($n=20$, 69%), в других группах количество осложнений составило <3 случаев. В целом в данной когорте ситуация с заболеваемостью COVID-19 оказалась ниже по сравнению с другими исследованиями. Очевидно, что карантинные меры оказали позитивное влияние на заболеваемость среди лиц с ХНИЗ. Тем не менее, по данным российских исследований коморбидность различных ССЗ и СД 2 типа оказалась неблагоприятным ФР, способствующим развитию летального исхода [10, 11].

Заключение

Таким образом, во время карантина и самоизоляции среди пациентов с ХНИЗ отмечено изменение поведенческих ФР в виде уменьшения физической активности, увеличения интенсивности приема пищи и курения, тогда как прием алкоголя практически не изменился. Наблюдалось ухудшение клинического состояния здоровья пациентов, что требовало коррекции доз принимаемых препаратов. Очевидно, что для ведения пациентов с ХНИЗ должны разрабатываться дополнения к существующим клиническим рекомендациям и оказанию медицинской помощи.

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

Литература/References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al.; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases

and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. J Am Coll Cardiol. 2020;76(25):2982-3021. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.010.

2. Abraham DA, Vijayakumar TM, Rajanandh MG. Challenges of non-COVID-19 patients with chronic illness during the pandemic. *J Res Pharm Pract.* 2020;9(3):155-7. doi:10.4103/jrpp.JRPP_20_64.
3. Inciardi RM, Solomon SD, Ridker PM, Metra M. Coronavirus 2019 Disease (COVID19), Systemic Inflammation, and Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(16):e017756. doi:10.1161/JAHA.120.017756.
4. Metkus TS, Sokoll LJ, Barth AS, et al. Myocardial Injury in Severe COVID-19 Compared to Non-COVID Acute Respiratory Distress Syndrome. *Circulation.* 2021;143(6):553-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050543.
5. Chudasama YV, Gillies CL, Zaccardi F, et al. Impact of COVID-19 on routine care for chronic diseases: A global survey of views from healthcare professionals. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(5):965-7. doi:10.1016/j.dsx.2020.06.042.
6. Azarpazhooh MR, Morovatdar N, Avan A, et al. COVID-19 Pandemic and Burden of Non-Communicable Diseases: An Ecological Study on Data of 185 Countries. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(9):105089. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105089.
7. Palmer K, Monaco A, Kivipelto M, et al. The potential long-term impact of the COVID-19 outbreak on patients with non-communicable diseases in Europe: consequences for healthy ageing. *Aging Clin Exp Res.* 2020;32(7):1189-94. doi:10.1007/s40520-020-01601-4.
8. Drapkina OM, Karpov OE, Lukyanov MM, et al. Prospective in-hospital registry of patients with suspected or documented COVID-19 infection and community-acquired pneumonia (TARGET-VIP): characteristics of patients and assessment of in-hospital outcomes. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(6):2727. (In Russ.) Драпкина О.М., Карпов О.Э., Лукьянов М.М. и др. Проспективный госпитальный регистр больных с предполагаемыми или подтвержденными коронавирусной инфекцией COVID-19 и внебольничной пневмонией (ТАРГЕТ-ВИП): характеристика включенных больных и оценка исходов стационарного этапа лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(6):2727. doi:10.15829/1728-8800-2020-2727.
9. Konradi AO, Villevalde SV, Duplyakov DV, et al. An open-label multicenter observational study (registry) of patients recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) with involvement of the cardiovascular system or with baseline severe cardiovascular diseases: rationale, design, and implications for clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):4287. (In Russ.) Конради А.О., Виллеальде С.В., Дупляков Д.В. и др. Открытое наблюдательное многоцентровое исследование (регистр) больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) с поражением сердечно-сосудистой системы или на фоне тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы: обоснование, дизайн, значение для клинической практики. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):4287. doi:10.15829/1560-4071-2021-4287.
10. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
11. Boitsov SA, Pogossova NV, Paleev FN, et al. The clinical picture and factors associated with adverse outcomes in hospitalized patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Kardiologija.* 2021;61(2):4-14. (In Russ.) Бойцов С.А., Порогова Н.В., Палеев Ф.Н. и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Кардиология. 2021;61(2):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.2.n1532.
12. Venediktova AA, Saperkin NV, Deryabina OI. Clinical and epidemiological characteristics of patients who underwent COVID-19 in the Nizhny Novgorod region. *Medial Journal.* 2020;(2):6-9. (In Russ.) Венедиктова А.А., Саперкин Н.В., Дерябина О.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, перенесших COVID-19, в Нижегородской области. Журнал МедиАль. 2020;(2):6-9. doi:10.21145/2225-0026-2020-2-6-9.
13. Vasudeva A, Patel TK. Alcohol consumption: An important epidemiological factor in COVID-19? *J Glob Health.* 2020;10(2):020335. doi:10.7189/jogh.10.020335.
14. Grinevich VB, Gubonina IV, Doshchitsin VL, et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2630. (In Russ.) Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Национальный консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
15. Guha S, Karak A, Choudhury B, et al. COVID 19 pandemic: Its impact on cardiovascular training and care. *Indian Heart J.* 2020;72(6):473-6. doi:10.1016/j.ihj.2020.12.001.



Мобильные приложения для борьбы с тревожностью и снижения уровня стресса: возможности для профилактики неинфекционной патологии

Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н.

В статье рассматриваются вопросы применения мобильных приложений для смартфонов в качестве средств для снижения уровня тревоги и стресса. Рассмотрены современные взгляды на патогенетические основы связи стресса, тревожных расстройств и сердечнососудистой патологии. На основании обзора ряда репрезентативных исследований предложена методология оценки анализа характеристик и функций мобильных приложений для контроля симптомов тревоги и уровня стресса. Отобранные для анализа приложения были проверены согласно данной методологии. Установлены ключевые особенности русскоязычного поля мобильных приложений для борьбы с тревогой: малое число приложений, частое применение дыхательной гимнастики, медитаций и терапевтических аудиоматериалов, крайне малая степень нозологической специфичности и ориентированность в основном на помощь при общих симптомах тревоги.

Ключевые слова: мобильные приложения, сердечнососудистая профилактика, хронические неинфекционные заболевания, стресс, психосоматическая патология, электронное здравоохранение.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Работа выполнена под научным руководством к.м.н., доцента Таратухина Е. О.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Замятин К. А. — студент 6 курса, старший лаборант, кафедра биохимии и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0001-6271-228X, Ноздрачев Д. И.* — врач, старший лаборант, кафедра биохимии и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0003-3269-7917, Соловьева М. Н. — студентка 6 курса, кафедра биохимии и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0003-3319-1846.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dm.nozdrachev@gmail.com

ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство, ПА — панические атаки, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство.

Рукопись получена 01.09.2021

Рецензия получена 19.09.2021

Принята к публикации 21.09.2021



Для цитирования: Замятин К. А., Ноздрачев Д. И., Соловьева М. Н. Мобильные приложения для борьбы с тревожностью и снижения уровня стресса: возможности для профилактики неинфекционной патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4681. doi:10.15829/1560-4071-2021-4681

Mobile applications for anxiety and stress reduction: potential for preventing noncommunicable diseases

Zamyatin K. A., Nozdrachev D. I., Solovieva M. N.

The article discusses using mobile applications for smartphones as tools to reduce anxiety and stress. The modern views on pathogenesis of the relationship between stress, anxiety disorders and cardiovascular disease are considered. Based on a review of some representative studies, a methodology for evaluating the characteristics and functions of mobile applications for managing anxiety and stress symptoms is proposed. The applications selected for analysis were tested according to this methodology. There are following key features of the Russian-language field of mobile applications for anxiety and stress reduction: a small number of applications, high prevalence of using breathing exercises, meditations and sound therapy, an extremely low disease specificity and focus mainly on helping with general symptoms of anxiety.

Keywords: mobile applications, cardiovascular prevention, chronic noncommunicable diseases, stress, psychosomatic disorder, e-health.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgements. The work was carried out under the scientific supervision of MScD, Associate professor Taratukhin E. O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Zamyatin K. A. ORCID: 0000-0001-6271-228X, Nozdrachev D. I.* ORCID: 0000-0003-3269-7917, Solovieva M. N. ORCID: 0000-0003-3319-1846.

*Corresponding author: dm.nozdrachev@gmail.com

Received: 01.09.2021 **Revision Received:** 19.09.2021 **Accepted:** 21.09.2021

For citation: Zamyatin K. A., Nozdrachev D. I., Solovieva M. N. Mobile applications for anxiety and stress reduction: potential for preventing noncommunicable diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4681. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4681

Проблема психической патологии пограничного регистра (прежде всего — невротических расстройств), в частности тревожных расстройств, является актуальной проблемой на стыке кардиологии, психиатрии и психологии. Психосоциальный стресс и тревожные расстройства — важный фактор риска

сердечнососудистой патологии и вместе с тем объект терапевтического воздействия в рамках сердечно-сосудистой профилактики [1].

Тревога — это аффективное состояние беспокойства, причины которого являются не всегда очевидными [2]. Многочисленные формы тревожных рас-

стройств серьёзно влияют на повседневную жизнь, профессиональную деятельность, межличностные отношения [3].

Тревожные расстройства по своему патогенезу в значительной степени психогенны, хотя доказанным этиологическим фактором является также генетическая предрасположенность [3, 4]. Особую роль в патогенезе невротических состояний играет стресс, в частности, социальной природы; особенно важен для патогенеза тревожных расстройств ранний детский стресс [5].

Хорошо описана клиническая динамика невротических расстройств, в классическом виде включающая этапы невротической реакции, невротического состояния и невротического развития личности [2]. Таким образом, персистенция негативного аффекта на фоне личностного преморбиды приводит к фиксации.

МКБ-10 описывает ряд ключевых нозологических форм невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств (блок F40-F49): фобические и тревожные расстройства (включая агорафобию, социальные фобии, специфические фобии, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, смешанное тревожное и депрессивное расстройство), обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР), реакцию на тяжёлый стресс (включая острую реакцию на стресс и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)), диссоциативные (конверсионные) расстройства, соматоформные расстройства, неврастению, синдром деперсонализации-дереализации [2].

Тревожным расстройствам свойственны выраженные вегетативные реакции и большой психосоматический компонент клинической картины. В особенности это верно в отношении соматоформных расстройств, при которых клиника функциональных расстройств внутренних органов, особенно, сердечно-сосудистой системы, может доминировать над психопатологическими симптомами. Ключевыми кардиоваскулярными проявлениями тревоги являются тахикардия, повышение артериального давления [3].

Важность тревожных расстройств в кардиологической практике связана с их доказанной этиологической ролью в генезе кардиоваскулярных расстройств. Физиологическая основа влияния тревожных состояний на сердечно-сосудистую систему — реализация стрессового ответа через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Сам по себе стресс является адаптивной реакцией организма на угрозу; однако в социальных условиях наблюдается длительная избыточная активация систем стресса, а персистирование тревожного аффекта приводит к функциональным и затем органическим заболеваниям сердца и сосудов (дисфункции эндотелия, эссенциальная артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца) [1, 5, 6]. Следует отметить, что с кардиоваскулярной патоло-

гией ассоциированы не только тревожные расстройства, но и расстройства психики в целом. В свою очередь, у пациентов с сердечно-сосудистой патологией ментальные расстройства встречаются в 40% случаев, что выше среднего по популяции [1]. Таким образом, можно говорить о возможности формирования порочных кругов взаимного усиления кардиоваскулярных и психических болезней. Это делает борьбу с психическими расстройствами и, в частности, с тревогой, частью стратегий не только первичной, но и вторичной и третичной сердечно-сосудистой профилактики. Помимо гипоталамо-гипофизарных влияний, связь психических расстройств и сердечно-сосудистых заболеваний опосредуется через нездоровый образ жизни, повышенную уязвимость перед социально-экономическими стрессорами и побочные эффекты психотерапии [1].

Профилактика сердечно-сосудистой патологии и шире — неинфекционной патологии, непременно включает и работу с психосоциальными факторами риска [1]. Одно из направлений профилактической работы — лечение психических заболеваний. Действующие рекомендации Европейского общества кардиологов по сердечно-сосудистой профилактике 2021г рекомендуют для снижения кардиоваскулярных рисков как психофармакотерапию, так и изменение образа жизни и психотерапию. Психиатрические вмешательства показаны и людям с уже имеющимися сердечно-сосудистыми болезнями; при этом в отношении психофармакотерапии для них существуют серьёзные ограничения (например, на использование трициклических антидепрессантов и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина), что ещё больше повышает роль нефармакологических интервенций.

Нефармакологические методы лечения психических расстройств, в частности, тревожных расстройств, многообразны. Одним из средств помощи при тревожных расстройствах и снижения стресса являются различные мобильные приложения для смартфонов. В настоящий момент существуют приложения для пациентов с генерализованным тревожным расстройством, ПТСР, паническими атаками (ПА) [3].

Мобильные приложения предоставляют много терапевтических возможностей и инструментов. Они используются для целей кардиоваскулярной профилактики и повышения приверженности лечению [7], для целей снижения стресса и борьбы с тревожностью [3, 8-12].

Приложения для борьбы с тревогой имеют ряд распространённых функций и стратегий работы. Часто они включают дневники для отслеживания эмоциональных состояний стрессовых факторов. Ряд приложений может осуществлять трекинг эмоций и представление этой информации в виде, удобном для анализа.

Таблица 1

Основные функции и характеристики приложений для борьбы с тревогой и снижения стресса (n=18)

№	Название	Разработчик	Платформа	Рейтинг на платформе	Возрастное ограничение	Таргетная нозология/состояние	Цели использования приложения	Тип используемых медиа-материалов	Лечебный метод	Платность	Связь со специалистом
1	АнтиПаника	Egor Bachilo	iOS	4,7	4+	Панические атаки	Лечение/помощь при симптомах	Аудио	Мини-игры	Бесплатна только пробная версия	+
2	Moodnotes — Дневник настроения	ThrivePort, LLC	iOS	4,6	12+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Видео	Чат-боты	Есть Lite/full версия, дополнительные покупки	+
3	Mindspa Психологическая Помощь	MIND SOLUTIONS EOOD	iOS	4,7	17+	Общие симптомы тревоги	Психосообразование	Анимация	Терапевтические видео, аудио	Полностью бесплатное	+
4	Сон и медитация с "Серотонин"	Iliia Moskvin	iOS	4,9	4+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Визуал (картинки)	Дневники	Полностью бесплатное	+
5	BetterMe: Душевное здоровье	BetterMe Limited	iOS	4,5	4+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Когнитивные и поведенческие тренинги	Полностью бесплатное	+
6	Анти-стресс и здоровье	iCognito	iOS/Android	4,9/4,6	4+/3+	Общие симптомы тревоги	Психосообразование	Текст	Дыхательная гимнастика	Полностью бесплатное	+
7	Daylio Дневник	Relaxio s.r.o.	iOS	4,8	4+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
8	Mood Balance — Дневник эмоций	Harmonybit Ltd	iOS	4,5	4+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
9	Mo — Медитация и Сон	MEDITATSIYA I SON, OOO	iOS	4,7	4+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
10	Медитация и Звуки by Verv	Verv Inc.	iOS	4,6	4+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
11	Insight Timer — Медитация	Insight Network Inc	iOS	4,9	4+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
12	Медитация: Сон и Медитация	Meditopia	iOS	4,8	4+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
13	Практика — медитация и сон	PRAKTIKA, OOO	iOS	4,5	4+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
14	Norbu Stress Control. Медитация, дыхание, игра	Mindfulness App Dev	Android	4,5	3+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
16	КтоЯ: Депрессия & Тревога. Психологическая помощь	ktoicorp	Android	4,2	3+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
17	Антистресс дневник: стресс, настроение, привычки	Reakk Software	Android	4,7	3+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
18	Мои эмоции: антистресс, медитация, здоровье и успех	Dr. Kormishin Alexey	Android	4,5	3+	Общие симптомы тревоги	Лечение/помощь при симптомах	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
19	Дыхательные упражнения: меньше стресса и больше	DFMV	Android	4,4	3+	Общие симптомы тревоги	Мониторинг симптомов	Графики, схемы	Медитации	Полностью бесплатное	+
N=18			iOS=13 Android=6								

Таблица 2

**Характеристики и функции приложений
для борьбы с тревожной и снижением стресса (n=18)**

Борьба с общими симптомами тревоги	94%
Нацеленность на конкретную нозологию	6%
Психообразование	39%
Мониторинг симптомов	44%
Лечение и помощь при наличии симптомов тревоги	83%
Текстовые материалы	67%
Графики и схемы	33%
Визуал (картинки)	44%
Анимация	28%
Видеоматериалы	6%
Аудиоматериалы	78%
Медитации	50%
Дыхательная гимнастика	72%
Когнитивные и поведенческие тренинги	39%
Дневники	39%
Поддерживающие медиа-материалы (терапевтические видео, аудио)	56%
Чат-боты	11%
Мини-игры	11%
Полностью бесплатное	17%
Частично платное (lite и full версия)	61%
Только пробная версия	22%
Связь со специалистом	17%

Некоторые приложения предоставляют помощь, специфичную для особых нозологических форм тревоги, таких как генерализованное тревожное расстройство, ПА, ОКР, ПТСР. Другие в большей степени воздействуют на общие симптомы тревоги и психологического дистресса.

В число основных терапевтических методов, предлагаемых популярными приложениями, входят дыхательная гимнастика, медитации, а также различные когнитивно-поведенческие техники, призванные скорректировать ошибки мышления и неадаптивные паттерны поведения, приводящие к тревоге и закрепляющие её персистенцию.

Мобильные приложения могут помочь преодолеть ряд факторов, снижающих доступность психиатрической помощи: её стоимость, стигматизацию, дефицит специалистов и территориальную удалённость пациентов от учреждений [3]. Это особенно важно в развивающихся странах и среди групп с низкими доходами, которые испытывают особенно большие трудности в доступе к квалифицированной помощи.

Вместе с тем использование приложений таит и ряд опасностей. Далеко не все приложения основаны на данных доказательной медицины, ряд из них могут содержать непроверенную информацию. Квалификация разработчиков и наличие у них консультантов из числа медиков или психологов не всегда освещаются.

Ряд исследований показал определённую эффективность приложений в борьбе с тревожностью [3], данный вопрос требует дополнительных исследований. Следует отметить, что значительная часть приложений использует, по собственным заявлениям, когнитивно-поведенческие техники, уже доказавшие свою эффективность при тревожных расстройствах.

Целью настоящего исследования является анализ функциональности и характеристик приложений для борьбы с тревожностью и снижения уровня стресса, доступных русскоязычным пользователям.

Материал и методы

На основании ряда обзоров и работ [3, 8-12] нами выделены основные характеристики и функции приложений для борьбы с тревожностью и снижения стресса:

- Возрастная специализация или ограничение по возрасту.
- Таргетная группа: люди с общими симптомами тревоги и состояния стресса, пациенты с конкретными состояниями (например, при ПА).
- Цель: психообразование, мониторинг симптомов, лечение и помощь при наличии симптомов тревоги.
- Тип используемых медиа-материалов: текст, графики и схемы, визуальные материалы (картинки), анимация, видео, аудио.
- Лечебный метод: медитации, дыхательная гимнастика, поведенческие тренинги, дневники, под-

держивающие медиа-материалы (терапевтические видео, аудио), чат-боты, мини-игры.

- Наличие платной версии: полностью бесплатное, частично платное (lite и full версия), только пробная версия.

- Возможность связи со специалистом.

Критерии включения приложений в настоящее исследование:

- Индексация в Google Play Store и Appstore.
- Рейтинг 4,0 и выше.
- Русскоязычный интерфейс.
- Возможность бесплатного скачивания и запуска приложения.
- Заявленной целью приложения является помощь при тревоге и снижение стресса.

Поиск приложений осуществлялся в Google Play Store (для приложений на базе ОС Android) и AppStore (для приложений на базе iOS) по запросам <борьба со стрессом>, <борьба с тревожностью>, <тревожность>, <тревога>, <стресс>, <приложения для борьбы со стрессом>. Поиск приложений и их оценка осуществлялись на 31.08.2021.

Согласно критериям включения из всего числа найденных нами было проанализировано 18 приложений.

Результаты и обсуждение

Результаты анализа характеристик и функциональности приложений приводятся в таблице 1; свод-

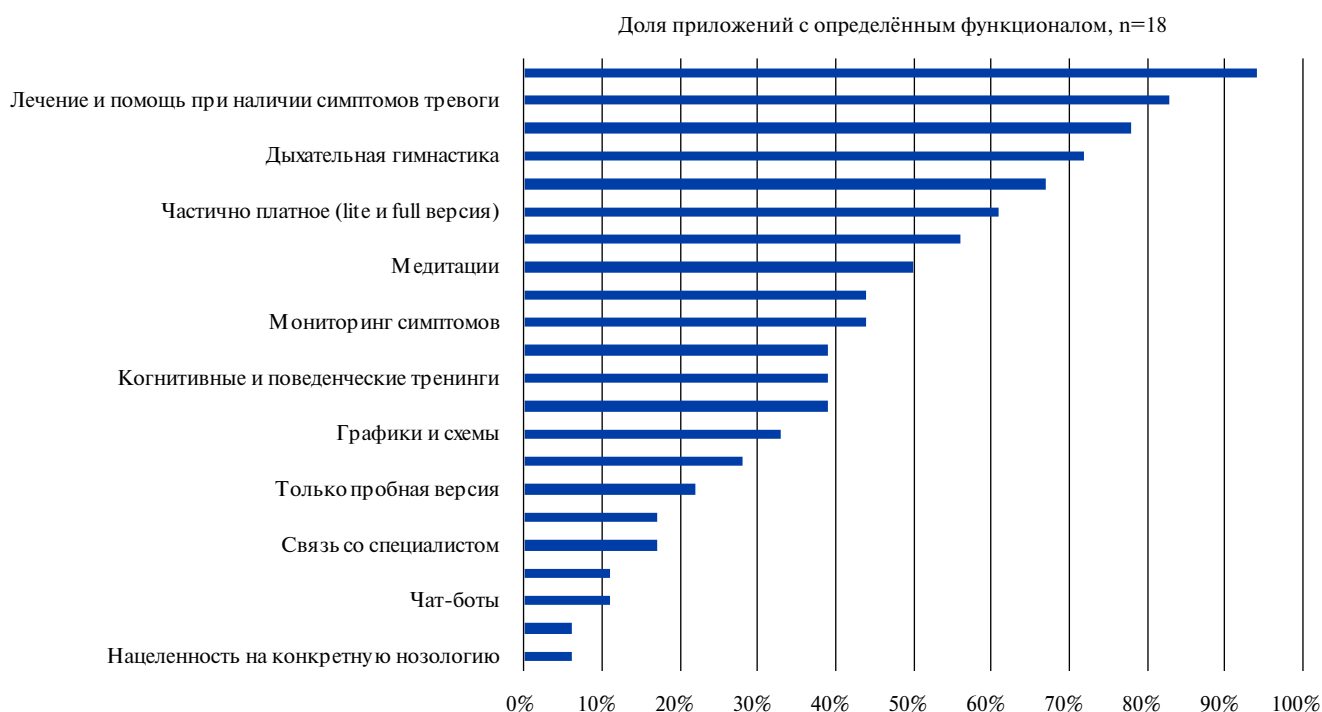


Рис. 1. Доля приложений с определённым функционалом, n=18.

ные данные по основным характеристикам и функциям — в таблице 2. Данные о частоте встречаемости основных характеристик представлены на диаграмме (рис. 1).

Большая часть приложений имеют функцию мониторинга симптомов тревоги, в т.ч. трекинга эмоций. Отслеживание динамики эмоциональных состояний позволяет связывать усиления тревожности с внешними и внутренними факторами, выявлять паттерны эмоциональных изменений, увидеть прогресс в лечении тревожных расстройств.

Психообразование — ещё одна распространённая функция приложений. Многие приложения содержат текстовые и визуальные фрагменты, освещающие патогенез развития тревоги на нейрофизиологическом уровне, раскрывающие характерные для тревоги мысленные паттерны и способы думать; иногда даются выдержки из научных статей или ссылки на них. Психообразование несёт как собственно образовательную, так и терапевтическую функцию.

В рамках приложений используются различные формы представления информации. Наиболее распространённая форма — текст. Также довольно часто используются аудиоматериалы, включая расслабляющую музыку и приятный голос.

Абсолютное большинство приложений предлагает различные техники для снижения тревоги. Самая распространённая из этих техник — это управление дыханием. Несколько реже используются различные формы медитации и когнитивно-поведенческие техники. Ряд приложений используют чат-ботов, что

позволяет имитировать общение с реальным психологом или психотерапевтом. Некоторые приложения прибегают к стратегии геймификации, используя в лечебных целях мини-игры.

Большая часть приложений имеет сокращённую бесплатную и полную платную версию, меньшая часть полностью бесплатны. Некоторые приложения предлагают пробную бесплатную версию, позже предлагая перейти на платную или отказаться от использования приложения.

Небольшое число приложений обладает такой функцией, как связь со специалистом — онлайн или запись на очный приём.

Заключение

На основании анализа приложений для борьбы с тревожностью и снижения уровня стресса, доступных русскоязычному пользователю, был выявлен ряд закономерностей данного поля.

1. В русскоязычном поле представлено сравнительно небольшое число приложений — после фильтрации результатов поиска нами было выявлено лишь 18 релевантных приложений.

2. Половина проанализированных приложений содержит в качестве терапевтического метода медитацию в различных её формах.

3. Наиболее часто встречающимся (72%) терапевтическим методом является дыхательная гимнастика.

4. Большая часть приложений имеют ограниченную бесплатную версию, полноценный функционал приложения доступен лишь в платной версии (61%);

ряд приложений и вовсе предоставляет бесплатный доступ лишь в качестве пробного (22%).

5. Абсолютное большинство приложений (94%) нозологически неспецифичны и предназначены для борьбы с общими симптомами тревоги. Лишь одно приложение из отобранных, т.е. 6% от общего числа, имело специфическую функцию борьбы с ПА.

6. Наиболее часто встречающейся формой представления информации является текстовая (67%). Из нетекстовых видов медиа чаще всего используются аудиозаписи (78%).

7. Довольно часто (56%) в лечебных целях используются аудиозаписи, обладающие чаще всего расслабляющим эффектом.

Можно сделать вывод, что русскоязычное поле приложений для борьбы с тревогой не вполне сформировано и на данный момент представляет, в основном, практики медитации, дыхательной гимнастики. Обращает на себя внимание дефицит нозологической специфичности приложений. Многофункциональных приложений, позволяющих качественно отслеживать симптомы тревоги и различными средствами снижать

её уровень, немного. Многие из качественных приложений являются платными. Но, несмотря на выявленные недостатки, приложения имеют большой потенциал как средства помощи при тревожных состояниях различного генеза. Учитывая, что состояние тревоги и тревожность как личностная черта являются важнейшим, распространённым фактором, сопутствующим и предрасполагающим сердечно-сосудистой патологии [13, 14], применение подобных приложений вполне очевидно. В условиях, когда информационная перегрузка влияет на ментальное здоровье, источник этой информации — смартфон — может одновременно включать и средство борьбы с социально-индуцированным стрессом. Применение приложений окажется полезным как в первичной, так и во вторичной профилактике.

Благодарности. Работа выполнена под научным руководством к.м.н., доцента Таратухина Е. О.

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

Литература/References

- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies with the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Journal, 2021;34(42):3227-37. doi:10.1093/eurheartj/ehab484.
- Psychiatry: National Guidelines. Aleksandrovskii YuA, Neznanov NG (eds.). 2nd ed., rev. and exp. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. p. 1008. (In Russ.) Психиатрия: национальное руководство. Гл. ред.: Александровский Ю. А., Незнанов Н. Г. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. с. 1008. ISBN: 978-5-9704-5414-5.
- Drissi N, Ouhbi S, Idrissi MAJ, Ghogho M. An analysis on self-management and treatment-related functionality and characteristics of highly rated anxiety apps. Int J Med Inform. 2020;141(9):104243. doi:10.1016/j.ijmedinf.2020.104243.
- Purves KL, Coleman JRI, Meier SM, et al. A major role for common genetic variation in anxiety disorders. Mol Psychiatry. 2020;25(12):3292-303. doi:10.1038/s41380-019-0559-1.
- Juruena MF, Erer F, Cleare AJ, Young AH. The Role of Early Life Stress in HPA Axis and Anxiety. Adv Exp Med Biol. 2020;1191:141-53. doi:10.1007/978-981-32-9705-0_9.
- Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. Mol Psychiatry. 2021. doi:10.1038/s41380-021-01224-9. Online ahead of print.
- Nozdrachev DI, Zamyatin KA, Taratukhin EO. Digital tools for improving medication adherence. Russian Journal of Cardiology. 2019;(12):96-102. (In Russ.) Ноздрачев Д. И., Замятин К. А., Таратухин Е. О. Цифровые средства повышения приверженности к лечению. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):96-102. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-96-102.
- Sucala M, Cuijpers P, Muench F, et al. Anxiety: There is an app for that. A systematic review of anxiety apps. Depress Anxiety. 2017;34(6):518-25. doi:10.1002/da.22654.
- Alyami M, Giri B, Alyami H, Sundram F. Social anxiety apps: a systematic review and assessment of app descriptors across mobile store platforms. Evid Based Ment Health. 2017;20(3):65-70. doi:10.1136/eb-2017-102664.
- Firth J, Torous J, Carney R, et al. Digital Technologies in the Treatment of Anxiety: Recent Innovations and Future Directions. Curr Psychiatry Rep. 2018;20(6):44. doi:10.1007/s11920-018-0910-2.
- Huckvale K, Nicholas J, Torous J, Larsen ME. Smartphone apps for the treatment of mental health conditions: status and considerations. Curr Opin Psychol. 2020;36(12):65-70. doi:10.1016/j.copsyc.2020.04.008.
- Marshall JM, Dunstan DA, Bartik W. Apps With Maps-Anxiety and Depression Mobile Apps With Evidence-Based Frameworks: Systematic Search of Major App Stores. JMIR Ment Health. 2020;7(6):e16525. doi:10.2196/16525.
- Taratukhin EO, Kudanova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е. О., Куданова М. А., Шайдюк О. Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
- Semiokhina AS, Taratukhin EO, Bayandin NL, et al. Life quality in one year after myocardial infarction with incomplete revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):102-5. (In Russ.) Семиохина А. С., Таратухин Е. О., Баяндин Н. Л. и др. Качество жизни у пациентов через год после перенесённого инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):102-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-102-105.



Влияние предоперационного умеренного когнитивного расстройства на цереброваскулярные события и когнитивный статус пациентов, перенёвших коронарное шунтирование (5-летнее наблюдение)

Сырова И. Д., Трубникова О. А., Тарасова И. В., Малева О. В., Семенов С. Е., Ложкин И. С., Барбараш О. Л.

Цель. Сравнительная оценка частоты развития цереброваскулярных событий и состояния когнитивного статуса в отдаленном периоде коронарного шунтирования (КШ) у пациентов с наличием и отсутствием предоперационного умеренного когнитивного расстройства (УКР).

Материал и методы. В проспективном исследовании приняли участие 115 пациентов в возрасте от 45 до 69 лет на момент включения, поступившие в стационар для планового КШ в условиях искусственного кровообращения. Все пациенты проходили клинико-лабораторные, ультразвуковые, нейровизуализационные и нейропсихологические исследования за 3-5 дней до и через 5-7 лет после КШ. Состояние когнитивных функций оценивалось с помощью скрининговых нейропсихологических шкал и нейропсихологического тестирования с оценкой нейродинамических функций, внимания и кратковременной памяти. Синдром УКР до проведения КШ диагностировали на основании критериев Р. Петерсена и др., в соответствии с этим пациенты были разделены на две группы: с наличием УКР (n=51) и без УКР (n=64).

Результаты. Обнаружено, что инсульты и деменция в течение отдаленного послеоперационного периода КШ наблюдались только в группе пациентов с предоперационным УКР, их частота составила 7,84%. Через 5-7 лет после КШ снижение уровня когнитивного статуса по нейропсихологическим шкалам выявлено у всех пациентов ($p \leq 0,05$). Снижение показателей нейродинамики, внимания и кратковременной памяти по сравнению с предоперационным уровнем выявлено у 47,92% пациентов с предоперационным УКР, без УКР — у 40,63%. Нарушения нейродинамики встречались одинаково часто в обеих группах (63,8% и 57,8% пациентов, соответственно). Нарушения памяти чаще отмечались у пациентов с УКР (55,3%), без УКР — (34,4%) (отношение шансов = 2,36, 95% доверительный интервал 1,09-5,12, $p=0,03$). По данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга в группе с дооперационным УКР число пациентов с кистами и лейкоареозом через 5-7 лет после КШ было больше, чем в группе без УКР ($p \leq 0,05$).

Заключение. В отдаленном (5-7 лет) послеоперационном периоде КШ >40% пациентов демонстрируют снижение когнитивного статуса, независимо от его предоперационного состояния. При этом предоперационное УКР ассоциировано с развитием неблагоприятных цереброваскулярных событий и деменции, сопровождающихся морфологическими изменениями в ткани мозга. В связи с выявленными фактами необходима оптимизация подходов к медикаментозному лечению и вторичной профилактике снижения когнитивных функций после кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова: когнитивное расстройство, коронарное шунтирование, отдаленный послеоперационный период.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Сырова И. Д. — к.м.н., н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-4339-8680, Трубникова О. А. — д.м.н., зав. лабораторией нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-8260-8033, Тарасова И. В.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-6391-0170, Малева О. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-7980-7488, Семенов С. Е. — д.м.н., в.н.с. лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-1827-606X, Ложкин И. С. — аспирант, ORCID: 0000-0002-1729-0070, Барбараш О. Л. — член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
iriz78@mail.ru

БЦА — брахицефальные артерии, ДИ — доверительный интервал, ИК — искусственное кровообращение, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КС — когнитивное снижение, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, УКР — умеренное когнитивное расстройство, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, BDI-II — Beck's Depression Inventory, FAB — Frontal Assessment Battery, MMSE — Mini-Mental State Examination.

Рукопись получена 20.05.2021

Рецензия получена 07.06.2021

Принята к публикации 27.06.2021



Для цитирования: Сырова И. Д., Трубникова О. А., Тарасова И. В., Малева О. В., Семенов С. Е., Ложкин И. С., Барбараш О. Л. Влияние предоперационного умеренного когнитивного расстройства на цереброваскулярные события и когнитивный статус пациентов, перенёвших коронарное шунтирование (5-летнее наблюдение). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4519. doi:10.15829/1560-4071-2021-4519

Impact of preoperative mild cognitive impairment on cerebrovascular events and cognitive status in patients undergoing coronary artery bypass grafting: data from 5-year follow-up

Syrova I. D., Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Maleva O. V., Semenov S. E., Lozhkin I. S., Barbarash O. L.

Aim. To assess the incidence of cerebrovascular events and cognitive status in the long-term period after coronary artery bypass grafting (CABG) in patients with and without preoperative mild cognitive impairment (MCI).

Material and methods. This prospective study involved 115 patients aged 45 to 69 years, who were admitted to the hospital for elective on-pump CABG. All patients underwent clinical, laboratory, ultrasound, neuroimaging and neuropsychological examination 3-5 days before and 5-7 years after CABG. Cognitive functioning was assessed using screening neuropsychological scales and neuropsychological testing with an assessment of neurodynamics, attention and

short-term memory. Pre-CABG MCI was diagnosed based on the criteria by R. Petersen et al. Therefore, the patients were divided into two groups: with (n=51) and without MCI (n=64).

Results. It was found that strokes and dementia during the long-term postoperative period of CABG were observed only in the group of patients with preoperative MCI (7,84%). Five-seven years after CABG, a decrease in cognitive status according to neuropsychological scales was found in all patients ($p \leq 0,05$). A decrease in neurodynamics, attention and short-term memory compared to the preoperative level was found in 47,92% of patients with preoperative MCI, without

MCI — in 40,63%. Neurodynamic disorders occurred equally frequently in both groups (63,8% and 57,8% of patients, respectively). Memory impairments were more often observed in patients with MCI (55,3%) compared to those without MCI (34,4%) (OR=2,36, 95% CI, 1,09-5,12, p=0,03). According to brain multislice computed tomography in the group with preoperative MCI, the number of patients with cysts and leukoaraiosis 5-7 years after CABG was higher than in those without MCI (p<0,05).

Conclusion. In the long-term (5-7 years) postoperative period of CABG, more than 40% of patients demonstrate a decrease in cognitive status, regardless of preoperative data. At the same time, preoperative MCI is associated with adverse cerebrovascular events and dementia, accompanied by morphological brain abnormalities. Due to the revealed facts, it is necessary to optimize approaches to drug treatment and secondary prevention of cognitive decline after cardiac surgery.

Keywords: cognitive impairment, coronary artery bypass grafting, long-term postoperative period.

Relationships and Activities: none.

Когнитивные нарушения являются одной из обсуждаемых проблем в современной медицине, что связано с их высокой распространенностью. По данным международных и российских исследователей синдром умеренных когнитивных расстройств (УКР), к которому относят нарушения памяти и других высших психических функций, выходящие за рамки возрастной нормы, но не достигающие степени деменции и не ведущие к социальной дезадаптации, встречается у лиц старше 60 лет в 15-40% случаев [1-3]. Предполагается, что наличие диагноза УКР повышает риск развития деменции на 10-15% в год [3].

Успешное выполнение хирургической реваскуляризации миокарда ассоциируется с повышением качества жизни пациента, а сохранность когнитивного статуса является неотъемлемой его частью. Вместе с тем как в раннем, так и в отдаленном периоде коронарного шунтирования (КШ) у некоторых больных регистрируются случаи острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), развивается ухудшение когнитивных функций без ОНМК [4]. При изучении послеоперационных изменений в когнитивной сфере необходимо учитывать, что у ряда пациентов-кандидатов на КШ уже в предоперационном периоде выявляются когнитивные нарушения различной степени выраженности [2], что делает их отдельной, сложно курируемой когортой пациентов с непредсказуемой траекторией послеоперационного когнитивного снижения (КС). Показано, что сосудистые УКР потенциально обратимы, и несомненна важность скринингового выявления лиц с додементными когнитивными расстройствами. Это расширяет возможности вторичной профилактики и терапии, которые могут отсрочить и даже предотвратить наступление деменции и социальной дезадаптации [5].

Проведенное ранее исследование продемонстрировало, что через 1 год после КШ у пациентов без предоперационных когнитивных нарушений наблюдалось улучшение когнитивных функций, тогда как

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Syrova I. D. ORCID: 0000-0003-4339-8680, Trubnikova O. A. ORCID: 0000-0001-8260-8033, Tarasova I. V.* ORCID: 0000-0002-6391-0170, Maleva O. V. ORCID: 0000-0001-7980-7488, Semenov S. E. ORCID: 0000-0002-1827-606X, Lozhkin I. S. ORCID: 0000-0002-1729-0070, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: iriz78@mail.ru

Received: 20.05.2021 **Revision Received:** 07.06.2021 **Accepted:** 27.06.2021

For citation: Syrova I. D., Trubnikova O. A., Tarasova I. V., Maleva O. V., Semenov S. E., Lozhkin I. S., Barbarash O. L. Impact of preoperative mild cognitive impairment on cerebrovascular events and cognitive status in patients undergoing coronary artery bypass grafting: data from 5-year follow-up. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4519. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4519

у пациентов с предоперационным УКР такого улучшения не происходило [6]. Между тем, работ, касающихся изменений когнитивного статуса в более отдаленном периоде (5-7 лет) после кардиохирургических вмешательств, недостаточно [7, 8]. Несмотря на кажущуюся очевидность отрицательного влияния предоперационного УКР на отдаленные изменения когнитивного статуса пациентов, перенесших КШ, все же остается неясным, насколько этот вклад значителен в долгосрочной перспективе. В связи с этим целью настоящего исследования явилась сравнительная оценка частоты развития цереброваскулярных событий и состояния когнитивного статуса в отдаленном периоде КШ у пациентов с наличием и отсутствием исходного УКР.

Материал и методы

В проспективное исследование было включено 115 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), средний возраст которых перед операцией составил 56,9±5,5 лет. Критериями включения были: наличие информированного согласия, возраст перед операцией от 45 до 69 лет, проведение КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) и мужской пол. В исследование не включались пациенты, имевшие в анамнезе ОНМК и травмы головного мозга, кисты и объёмные образования, выявленные по результатам мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) мозга; больные с депрессией и деменцией, набравшие по Краткой шкале оценки психического статуса "Mini-Mental State Examination" (MMSE) <24 баллов, по шкале Батарея лобной дисфункции "Frontal Assessment Battery" (FAB) <11 баллов, по шкале депрессии Бека "Beck's Depression Inventory" (BDI-II) >8 баллов, а также пациенты со стенозами внутренних сонных артерий >50%, жизнеугрожающими нарушениями ритма и онкопатологией.

Согласно дизайну исследования, протокол которого был одобрен Локальным этическим комитетом

Таблица 1

**Клинико-анамнестические характеристики пациентов
в зависимости от наличия УКР до проведения КШ в условиях ИК**

Характеристика	Пациенты		P
	Без УКР, n=64	С УКР, n=51	
Возраст, М±σ, лет	55,8±5,64	57,6±5,59	0,1
Количество лет обучения, М±σ	11,0±2,12	10,5±2,17	0,2
Длительность анамнеза артериальной гипертензии, М±σ, лет	5,77±4,63	5,45±4,68	0,6
Длительность анамнеза ИБС, М±σ, лет	4,77±4,40	5,61±4,94	0,1
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	50 (78,13)	41 (80,39)	0,8
Стенокардия I-II ФК, n (%)	34 (53,13)	29 (56,88)	0,7
Стенокардия III ФК, n (%)	24 (37,50)	16 (31,37)	0,4
ХСН I-II ФК (по ОССН), n (%)	49 (76,56)	36 (70,59)	0,4
ХСН III ФК (по ОССН), n (%)	14 (21,88)	13 (25,49)	0,6
Фракция выброса левого желудочка, М±σ, %	57,5±8,6	56,1±9,8	0,4
Фибрилляция предсердий, n (%)	2 (3,15)	2 (3,92)	0,7
Стенозы сонных артерий до 50%, n (%)	20 (31,25)	19 (37,25)	0,4
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	12 (18,75)	6 (11,76)	0,3

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОССН — Общество специалистов по сердечной недостаточности, УКР — умеренное когнитивное расстройство, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

института, всем пациентам за 3-5 дней до реваскуляризации миокарда и через 5-7 лет после операции проводились общеклиническое и неврологическое обследования, МСКТ мозга, эхокардиография, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахицефальных артерий (БЦА). Исследование когнитивного статуса выполнялось в два этапа: нейропсихологический скрининг с использованием шкал MMSE, FAB, BDI-II; расширенное нейропсихологическое тестирование с оценкой доменов кратковременной памяти, внимания и нейродинамики на программно-аппаратном комплексе “Status PF” (свидетельство № 2001610233 Российского агентства по патентам и товарным знакам), методика обследования была подробно описана ранее [9]. На основании результатов тестирования у каждого пациента рассчитывались индивидуальные изменения нейропсихологических показателей. КС в отдаленном (5-7 лет) послеоперационном периоде КШ определялось по критерию: снижение когнитивного показателя на 20% по сравнению с предоперационным уровнем в 20% тестов из использованной тестовой батареи [10].

На основании неврологического обследования, нейропсихологического тестирования, ЦДС БЦА, МСКТ мозга всем пациентам, вошедшим в исследование, была диагностирована хроническая ишемия головного мозга первой стадии. Синдром УКР диагностировали на основании критериев, разработанных Петерсеном Р. и др. [11]. Диагноз ИБС формировался на основании критериев ВОЗ, функциональный класс стенокардии оценивался по классификации CCS (1976), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — по классификации Общества

специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) (2002).

Нативная МСКТ мозга проводилась на мультиспиральном компьютерном томографе 1,5 Т “Somatom Sensation 64 Siemens”. Измерялись ширина III желудочка и вентрикуло-краниальный индекс, регистрировалось наличие лейкоареоза, кист и участков глиоза. Дуплексное сканирование сонных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока проводилось на аппарате “Sonos 2500”, при выполнении эхокардиографии использовался сканер экспертного класса “General Electric Vivid 7 Dimension LCD”.

На основании данных предоперационного нейропсихологического скрининга все пациенты были разделены на две группы: с наличием УКР (n=51), средний балл шкалы MMSE составил 26,3±0,92, и без УКР (n=64), средний балл MMSE — 28,5±0,73. До КШ больные с УКР по большинству клинико-анамнестических показателей не отличались от больных, не имевших когнитивного дефицита. Большая часть пациентов получила средне-специальное образование, длительность анамнеза ИБС и артериальной гипертензии составляла у них >5 лет, инфаркт миокарда перенесли более двух третей больных, и, в основном, пациенты имели ХСН I-II функционального класса (по ОССН) (табл. 1).

Находясь в стационаре, все пациенты получали базисную и симптоматическую терапию, соответствующую общим принципам лечения больных ИБС, ХСН и артериальной гипертензией. КШ проходило в плановом порядке в условиях ИК. Выполнялась срединная стернотомия, анестезия и перфузия по стандартной схеме. После проведения

Таблица 2

**Клинико-anamнестические характеристики пациентов в отдаленном (5-7 лет)
послеоперационном периоде КШ в зависимости от наличия предоперационного УКР**

Характеристика	Пациенты		P
	Без УКР, n=64	С УКР, n=51	
Стенокардия I-II ФК (по CCS), n (%)	10 (15,63)	14 (27,45)	0,1
Стенокардия III ФК (по CCS), n (%)	1 (1,56)	2 (3,92)	0,4
ХСН I-II ФК (по NYHA), n (%)	61 (95,31)	49 (96,08)	0,8
ХСН III ФК (по NYHA), n (%)	2 (3,13)	2 (3,92)	0,8
Фракция выброса левого желудочка, M±σ, %	56,82±9,97	55,66±11,25	0,4
Фибрилляция предсердий, n (%)	4 (6,25)	2 (3,92)	0,5
Стенозы сонных артерий до 50%, n (%)	30 (46,88)	24 (47,06)	0,9
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	19 (29,69)	14 (27,45)	0,8

Сокращения: УКР — умеренное когнитивное расстройство, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CCS — Canadian Cardiovascular Society, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца.

Таблица 3

**Показатели нейропсихологического тестирования пациентов
в зависимости от наличия предоперационного УКР, M±σ**

Шкала, баллы	Пациенты без УКР, n=64		Пациенты с УКР, n=51		p 1-2	p 3-4	p 1-3	p 2-4
	До КШ (1)	Через 5 лет (2)	До КШ (3)	Через 5 лет (4)				
MMSE	28,53±0,73	28,0±1,19	26,29±0,92	25,72±5,32	0,01	0,01	<0,001	<0,005
FAB	16,56±1,09	15,76±1,43	15,28±1,52	14,77±2,03	0,002	0,2	<0,001	>0,05
BDI-II	3,04±1,84	3,28±2,71	2,98±1,81	3,14±2,94	0,2	0,3	>0,10	>0,1

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, УКР — умеренное когнитивное расстройство, BDI-II — Beck's Depression Inventory, FAB — Frontal Assessment Battery, MMSE — Mini-Mental State Examination.

вмешательства и выписки из стационара пациенты наблюдались у кардиолога или терапевта.

Статистическую обработку проводили с применением программы “Statistica 10.0.”, статистически значимыми считались значения $p < 0,05$. Оценку нормального распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, распределение большинства анализируемых данных было ненормальным. Качественные переменные представлены в виде числа наблюдений и %, количественные показатели — в виде среднего значения (M) ± стандартное отклонение (σ). Для установления различий между показателями использовали непараметрические методы: критерии Манна-Уитни, Вилкоксона и χ^2 Пирсона.

Результаты

Средний период наблюдения пациентов составил $6,3 \pm 0,82$ лет. Как показал анализ изменений клинических характеристик пациентов, инфаркт миокарда в течение 5 лет перенесли лишь 4 (3,5%) пациента из всего числа обследованных, при значимом увеличении числа пациентов со стенозами сонных артерий и сахарным диабетом 2 типа. Однако значимых статистических различий по клиническим показателям между группами с наличием и отсутствием предоперационного УКР не выявлено (табл. 2).

При анализе частоты цереброваскулярных событий в течение отдаленного послеоперационного периода КШ в общей группе пациентов зафиксировано 4 (3,48%) ОНМК, из них 3 ишемических и 1 геморрагический инсульт. Деменция сформировалась у 4 (3,48%) больных, из них у 2 (3,92%) тяжелой степени, в последующем им была определена группа инвалидности. Важно, что только у 1 из 4 пациентов развитие деменции произошло после перенесенного ОНМК (ишемического инсульта).

Деменция и ОНМК развились только в группе с исходным УКР (отношение шансов (ОШ) = 12,22, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,64–232,49, $p = 0,09$); ОНМК произошло у 4 (7,84%), деменция выявлена у 4 (7,84%) человек.

При сравнении результатов тестирования по шкалам MMSE, FAB, BDI-II за 3–5 дней до и через 5–7 лет после операции выявлено значимое снижение количества баллов по шкалам MMSE и FAB у пациентов обеих групп. Среди пациентов, не имевших перед операцией УКР, через 5–7 лет после операции КШ снижение когнитивного статуса по шкале MMSE до уровня УКР отмечено у 20 (31,25%) человек. Изменений показателей BDI-II у пациентов обеих групп не отмечено (табл. 3).

Расширенное нейропсихологическое тестирование на комплексе “Status PF” было проведено у 112 человек, что было связано с затруднениями при его вы-

Таблица 4

**Результаты морфометрии головного мозга пациентов
в зависимости от наличия предоперационного УКР**

Показатель	Пациенты без УКР, n=64		Пациенты с УКР, n=51		р 1-2	р 3-4	р 1-3	р 2-4
	До КШ (1)	Через 5-7 лет после КШ (2)	До КШ (3)	Через 5-7 лет после КШ (4)				
Ширина III желудочка, М±σ, мм	7,4±2,0	8,8±2,6	7,2±2,1	8,3±2,4	0,001	0,005	0,2	0,1
Кисты, глиоз, n (%)	1 (1,6)	6 (9,4)	1 (2,0)	17 (33,33)	0,02	<0,0001	0,8	0,001
Лейкоареоз, n (%)	17 (26,6)	41 (64,1)	13 (25,5)	39 (76,5)	<0,0001	<0,0001	0,9	0,07

Сокращения: КШ — коронарное шунтирование, УКР — умеренное когнитивное расстройство.

полнении у 3 пациентов в группе УКР (один перенёс ОНМК, у двоих развилась деменция тяжелой степени).

Снижение когнитивных функций на 20% по сравнению с предоперационным уровнем выявлено во всех исследованных когнитивных доменах (нейродинамики, внимания и памяти) у 49 (43,75%) человек, причём в группе с предоперационным УКР — у большего числа больных — 23 (47,92%), в группе без предоперационных когнитивных нарушений — у 26 (40,63%), однако статистической значимости эти различия не достигали (ОШ = 1,34, 95% ДИ 0,63-2,85, $p=0,44$).

При анализе частоты встречаемости КС в отдельных когнитивных доменах обнаружено, что нарушения нейродинамики встречались одинаково часто в обеих группах: в группе предоперационного УКР у 30 (63,8%) пациентов, без УКР — у 37 (57,8%) пациентов (ОШ = 1,28, 95% ДИ 0,59-2,79, $p=0,52$). При этом чаще всего наблюдалось увеличение количества ошибок и пропущенных сигналов при выполнении тестов. Нарушения памяти чаще встречались у пациентов с УКР — у 26 (55,3%) пациентов, без УКР — у 22 (34,4%) пациентов (ОШ = 2,36, 95% ДИ 1,09-5,12, $p=0,03$), ухудшалось как запоминание чисел, так слогов и слов. Показатели внимания ухудшились по сравнению с предоперационным уровнем у 7 (14,9%) пациентов в группе УКР и у 15 (22,4%) пациентов в группе без предоперационного УКР (ОШ = 0,57, 95% ДИ 0,21-1,54, $p=0,26$).

Дополнительно был проведен анализ изменений по данным МСКТ у пациентов за 5-7 лет после проведения КШ. Обнаружено, что в обеих группах произошло ухудшение состояния головного мозга: значимое расширение III желудочка и увеличение числа больных с лейкоареозом, с кистами и участками глиоза.

При этом частота выявления кист и глиоза через 5-7 лет после КШ была значимо выше в группе с исходным УКР, чем в группе без УКР (табл. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании в выборке пациентов, отобранных на стадии подготовки к операции КШ, синдром УКР выявлен у 44,4% человек. Важно отме-

тить, что через 5-7 лет после КШ ~30% пациентов, не имевших перед операцией УКР, снизили свой когнитивный статус по шкале MMSE до уровня УКР, а у 3,5% пациентов выявлено развитие деменции, причем её развитие наблюдалось только у больных, имевших предоперационный когнитивный дефицит.

Ранее высокую распространенность когнитивных нарушений в амбулаторной практике продемонстрировали результаты всероссийского эпидемиологического исследования “Прометей-I”: 83% обследованных предъявляли жалобы на снижение памяти или умственной работоспособности, из них с помощью объективных нейропсихологических методов когнитивные нарушения были подтверждены у 68% пациентов, а 25% из общей выборки при тестировании по шкале MMSE набрали 24 или менее баллов [12].

Предполагается, что воздействие факторов, связанных с проведением кардиохирургического вмешательства, таких как анестезия, ИК и системная воспалительная реакция, может послужить “триггером” для развития дегенерации мозговой ткани, а также способствовать прогрессированию атеросклеротических изменений БЦА и мозговых артерий [8, 13, 14]. Ранее обнаружено, что у части лиц, перенесших КШ, когнитивные расстройства прогрессируют от умеренных до деменции в течение 5-7 лет, и распространенность деменции через 7,5 лет у них увеличена по сравнению с распространенностью среди населения [7, 8, 15]. Однако в этих работах либо не проводилось подробного изучения структуры когнитивного дефицита в отдаленном послеоперационном периоде кардиохирургических вмешательств, либо не учитывалось влияние такого фактора, как УКР.

В настоящем исследовании по результатам расширенного нейропсихологического тестирования, направленного на оценку отдельных когнитивных доменов, также обнаружено, что у 40-50% пациентов независимо от наличия УКР наблюдается снижение когнитивных функций в отдаленном (5-7 лет) послеоперационном периоде КШ. Однако у пациентов с предоперационным УКР чаще отмечены когнитивные нарушения в домене кратковременной па-

мяти, при этом расстройства нейродинамики выявлялись одинаково часто у пациентов как с наличием, так и отсутствием УКР. Это может свидетельствовать о негативных изменениях функций исполнительного контроля и селекции информации у пациентов в отдаленном периоде кардиохирургического вмешательства независимо от их исходного когнитивного статуса.

Ранее показано, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями наиболее подвержены ишемическим изменениям лобные отделы мозга, что приводит к нарушению высших управляющих функций и контроля целенаправленного поведения [16-18]. Эти когнитивные расстройства являются специфическими для сосудистого типа повреждения вещества головного мозга и связаны с нарастанием количества корковых/подкорковых инфарктов, а также прогрессирующим разрежением белого вещества (лейкоареозом), что приводит к разобщению коры и подкорковых структур [17, 19].

Мы также обнаружили, что когнитивный дефицит через 5-7 лет после КШ сопровождается морфологическими изменениями в ткани мозга, причем в группе с предоперационным когнитивным дефицитом выраженность изменений была больше, чем в группе без УКР. Наличие сердечно-сосудистого заболевания является ключевым фактором риска когнитивного дефицита у пожилых людей как само по себе, так и в качестве сопутствующей патологии наряду с другими процессами, такими как формирование бета-амилоидных депозитов, накопление тау-протеина и развитие нейродегенерации [19]. На сегодняшний день стало очевидным, что нет четкой границы между нейродегенеративным и ишемическим мозговым повреждением, и, вероятнее всего, речь идет о смешанной этиологии когнитивного дефицита [17, 19, 20]. Полученные в настоящей работе данные о высокой встречаемости у пациентов с УКР не только нейродинамических расстройств, но и расстройств памяти подтверждают это предположение. Таким образом, УКР вносит свои коррективы в тра-

екторию не только возрастных изменений когнитивных функций, но и послеоперационного КС.

Убедительно доказано, что КС значительно влияет на продолжительность и стоимость лечения, приверженность пациента к терапии, снижает социальное взаимодействие и качество жизни [21, 22]. Проведение операции КШ ставит задачей не только продление жизни, но и улучшение ее качества и поддержание социально-экономической независимости пациентов. В связи с этим необходимо уделять особое внимание оценке состояния когнитивных функций при подготовке пациентов к вмешательству, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Результаты настоящего исследования показали, что наличие у пациентов, идущих на кардиохирургические вмешательства, синдрома УКР является фактором, ослабляющим защитные механизмы мозга, направленные на противодействие интраоперационному повреждению.

Заключение

У пациентов с наличием предоперационного УКР в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет) КШ наблюдалось развитие неблагоприятных цереброваскулярных событий и деменции в 3,5% случаев, а также снижение когнитивных функций у 48%, сопровождающиеся морфологическими изменениями в ткани мозга. Вместе с тем у пациентов, не имевших перед операцией КШ когнитивных расстройств, в 30% случаев произошло снижение когнитивного статуса по шкале MMSE до уровня УКР и отмечены нарушения нейродинамики у 44%. Необходимо дальнейшее изучение факторов, ассоциированных с развитием снижения когнитивных функций после кардиохирургических вмешательств, а также направленных на оценку оптимальности медикаментозного лечения и вторичную профилактику.

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

Литература/References

1. Zakharov VV, Gromova DO. Current approaches to management of patients with mild cognitive impairment. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S. S. Korsakova. 2017;117(3):107-12. (In Russ.) Захаров В.В., Громова Д.О. Современные подходы к ведению пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017;117(3):107-12. doi:10.17116/jnevro201711731107-112.
2. Tarasova IV, Trubnikova OA, Barbarash OL. EEG and clinical factors associated with mild cognitive impairment in coronary artery disease patients. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;46(5-6):275-84. doi:10.1159/000493787.
3. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. Arch Neurol. 2011;68(6):761-7. doi:10.1001/archneurol.2011.101.
4. Indja B, Seco M, Seamark R, et al. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery. Heart Lung Circ. 2017;26(8):779-85. doi:10.1016/j.hlc.2016.12.010.
5. Zakharov VV, Novikova MS, Vakhnina NV. Prevention of dementia in patients with mild cognitive impairment. Zhurnal Nevrologii i Psichiatrii imeni S. S. Korsakova. 2020;120(8):167-74. (In Russ.) Захаров В.В., Новикова М.С., Вахнина Н.В. Профилактика деменции у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020;120(8):167-74. doi:10.17116/jnevro2020120081167.
6. Tarasova IV, Syrova ID, Barbarash OL. Features of EEG activity of patients with coronary heart disease and moderate cognitive impairment. Neurological Journal. 2013;18(3):28-31. (In Russ.) Тарасова И.В., Сырова И.Д., Барбараш О.Л. Особенности ЭЭГ-активности пациентов с ишемической болезнью сердца и умеренным когнитивным расстройством. Неврологический журнал. 2013;18(3):28-31.
7. Syrova ID, Lozhkin IS, Trubnikova OA, et al. Cerebrovascular complications of patients with coronary heart disease who underwent coronary bypass surgery (five-year follow-up). Kreativnaya kardiologiya. 2020;14(4):313-23. (In Russ.) Сырова И.Д., Ложкин И.С., Трубникова О.А. и др. Цереброваскулярные осложнения у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование (пятилетнее наблюдение). Креативная кардиология. 2020;14(4):313-23. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-4-313-323.
8. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, et al. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. Anesthesiology. 2016;125(1):62-71. doi:10.1097/ALN.0000000000001143.
9. Tarasova IV, Trubnikova OA, Kukhareva IN, et al. Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015;(4):73-8. (In Russ.) Тарасова И.В.,

- Трубникова О. А., Кухарева И. Н. и др. Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015;(4):73-8. doi:10.17802/2306-1278-2015-4-73-78.
10. Bhamidipati D, Goldhammer JE, Sperling MR, et al. Cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(2):707-18. doi:10.1053/j.jvca.2016.09.028.
11. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, et al. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-28. doi:10.1111/joim.12190.
12. Zakharov VV. Prevalence and treatment of cognitive impairments in a neurological clinic (results of the All-Russian study "Prometheus"). *Consilium Medicum*. 2008;10(2):114-8. (In Russ.) Захаров В. В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике (результаты всероссийского исследования "Прометей"). *Consilium Medicum*. 2008;10(2):114-8.
13. Trubnikova OA, Mamontova AS, Syrova ID, et al. Does preoperative mild cognitive impairment predict postoperative cognitive dysfunction after on-pump coronary bypass surgery? *J Alzheimers Dis*. 2014;42(3):45-51. doi:10.3233/JAD-132540.
14. Bezdenezhnykh AV, Sumin AN, Kazachek YaV, et al. The risk factors and evaluation criteria for progression of atherosclerosis in one year post coronary bypass. *Russ J Cardiol*. 2017;(5):117-25. (In Russ.) Безденежных А. В., Сумин А. Н., Казачек Я. В. и др. Факторы риска и критерии оценки прогрессирования некоронарного атеросклероза у пациентов через год после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(5):117-25. doi:10.15829/1560-4071-2017-5-117-125.
15. Lingehall HC, Smulter NS, Lindahl E, et al. Preoperative cognitive performance and postoperative delirium are independently associated with future dementia in older people who have undergone cardiac surgery: a longitudinal cohort study. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1295-303. doi:10.1097/CCM.0000000000002483.
16. Alosco ML, Spitznagel MB, Sweet LH, et al. Cognitive dysfunction mediates the effects of poor physical fitness on decreased functional independence in heart failure. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15(2):174-81. doi:10.1111/ggi.12245.
17. Gorelick PB, Counts SE, Nyenhuis D. Vascular cognitive impairment and dementia. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):860-8. doi:10.1016/j.bbdis.2015.12.015.
18. Hsu CL, Best JR, Davis JC, et al. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):184-91. doi:10.1136/bjsports-2016-096846.
19. Murphy MP, Corriveau RA, Wilcock DM. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID). *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862(5):857-9. doi:10.1016/j.bbdis.2016.02.010.
20. van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, et al. White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a domain-specific meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2018;63(2):515-27. doi:10.3233/JAD-170573.
21. Beresnevaité M, Benetis R, Taylor GJ, et al. Impact of a cognitive behavioral intervention on health-related quality of life and general heart rate variability in patients following cardiac surgery: an effectiveness study. *Psychosomatics*. 2016;57(6):605-15. doi:10.1016/j.psych.2016.04.004.
22. Trubnikova OA, Kagan ES, Kupriyana TV, et al. Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;(1):112-21. (In Russ.) Трубникова О. А., Каган Е. С., Куприянова Т. В. и др. Нейropsychологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;(1):112-21. doi:10.17802/2306-1278-2017-1-112-121.

Сердечно-сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара

Криночкин Д. В.¹, Ярославская Е. И.¹, Широков Н. Е.¹, Гуляева Е. П.¹, Криночкина И. Р.^{2,3}, Коровина И. О.³, Мамарина А. В.¹, Осокина Н. А.², Мельников Н. Н.⁴, Трифанова Т. А.¹, Горбатенко Е. А.¹, Петелина Т. И.¹

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) влияет на работу всех органов и систем. Сегодня актуальным является изучение влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему, в т.ч. на показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) после перенесенного заболевания, особенно, его осложненного течения.

Цель. Изучить частоту симптомов, сердечно-сосудистой патологии и динамику показателей ЭхоКГ у лиц, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через 3 мес. после выписки из стационара.

Материал и методы. В исследование включено 106 пациентов, перенесших доказанную пневмонию COVID-19. Пациенты прошли комплексное клиническое обследование в ходе госпитализации и через 3 мес. ± 2 нед. после выписки из стационара. Средний возраст обследованных 47±16 лет (от 19 до 84 лет), 49% женщин.

Результаты. Через 3 мес. после выписки из стационара персистирование симптоматики сохранялось у 86% обследованных. Отмечалась достоверная динамика средних показателей ЭхоКГ: уменьшение конечно-диастолического и конечно-систолического, а также ударного объема левого желудочка (113,8±26,8 мл vs 93,5±29,4 мл; 37,7±13,0 мл vs 31,3±14,2 мл; 77,2±17,8 мл vs 62,2±18,7 мл, соответственно, все $p<0,001$). Передне-задний размер правого желудочка и диаметр ствола легочной артерии в динамике уменьшились (26,0 [24,0-29,3] мм vs 25,0 [23,0-27,0] мм, $p=0,004$; 21,7±3,6 мм vs 18,7±2,5 мм, $p<0,001$), так же как систолическое давление в легочной артерии, определенное по градиенту трикуспидальной регургитации (28,0 [25,0-32,25] мм рт.ст. vs 21,5 [17,0-25,0] мм рт.ст.). Уменьшился объем (42,0 [37,0-50,0] мл vs 31,0 [22,0-36,5] мл, $p<0,001$) и максимальная ширина правого предсердия (36,1±4,6 мм vs 34,5±6,5 мм, $p=0,023$), при этом максимальная длина правого предсердия увеличилась (46,7±6,8 мм vs 48,6±7,1 мм, $p=0,021$).

Заключение. У перенесших COVID-19 пневмонию через 3 мес. после выписки жалобы сохранялись в 86% случаев. Сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 52% обследованных, в т.ч. артериальная гипертензия у 48,1%, ишемическая болезнь сердца у 15,1%. В динамике по сравнению с данными госпитализации отмечалось улучшение показателей ЭхоКГ, выражающееся преимущественно в уменьшении нагрузки на правые отделы сердца.

Ключевые слова: COVID-19 пневмония, эхокардиография, правый желудочек, правое предсердие.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT04501822 (ClinicalTrials.gov).

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень; ³ГБУЗ ТО "ОКБ № 1", Тюмень; ⁴ГБУЗ ТО "ОКБ № 2", Тюмень, Россия.

Криночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением УЗИ, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования

научного отдела инструментальных методов исследования, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Ярославская Е. И.* — д.м.н., профессор, врач ультразвуковой диагностики, зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Широков Н. Е. — к.м.н., м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Гуляева Е. П. — к.м.н., зав. консультативным отделением, ORCID: 0000-0002-5061-9210, Криночкина И. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии с курсами эндокринологии, ультразвуковой и функциональной диагностики института непрерывного профессионального развития, главный внештатный специалист — пульмонолог Департамента здравоохранения Тюменской области; врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-4787-8342, Коровина И. О. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-8146-459X, Мамарина А. В. — врач-стажер, ORCID: 0000-0002-8160-7060, Осокина Н. А. — студент, ORCID: 0000-0002-3928-8238, Мельников Н. Н. — зав. отделением лучевой диагностики, ORCID: 0000-0001-6595-8816, Трифанова Т. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-2768-4890, Горбатенко Е. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0858-2933, Петелина Т. И. — д.м.н., заместитель директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-6251-4179.

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

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Рукопись получена 27.07.2021

Рецензия получена 13.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Криночкин Д. В., Ярославская Е. И., Широков Н. Е., Гуляева Е. П., Криночкина И. Р., Коровина И. О., Мамарина А. В., Осокина Н. А., Мельников Н. Н., Трифанова Т. И., Горбатенко Е. А., Петелина Т. И. Сердечно-сосудистый статус и динамика эхокардиографических показателей лиц, перенесших COVID-19 пневмонию, через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4656. doi:10.15829/1560-4071-2021-4656

Cardiovascular status and echocardiographic changes in survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge

Krinochkin D. V.¹, Yaroslavskaya E. I.¹, Shirokov N. E.¹, Gulyaeva E. P.¹, Krinochkina I. R.^{2,3}, Korovina I. O.³, Mamarina A. V.¹, Osokina N. A.², Melnikov N. N.⁴, Trifanova T. A.¹, Gorbatenko E. A.¹, Petelina T. I.¹

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) affects the function of all organs and systems. Today, studying the effect of COVID-19 on cardiovascular system, including on echocardiographic characteristics, is relevant.

Aim. To study the prevalence of symptoms, cardiovascular disease and changes in echocardiographic data in persons after documented COVID-19 pneumonia 3 months after discharge from the hospital.

Material and methods. The study included 106 patients after documented COVID-19 pneumonia. The patients underwent a comprehensive examination during hospitalization and 3 months±2 weeks after discharge from the hospital. The mean age of participants was 47±16 years (19-84 years); 49% of subjects were women.

Results. Three months after hospital discharge, the symptoms persisted in 86% of examined patients. There were significant echocardiographic changes as follows: a decrease in LV end-diastolic, end-systolic and stroke volume (113,8±26,8 ml vs 93,5±29,4 ml; 37,7±13,0 ml vs 31,3±14,2 ml; 77,2±17,8 ml vs 62,2±18,7 ml, respectively, $p<0,001$ for all). The right ventricular anteroposterior dimension and the pulmonary trunk diameter decreased over time (26,0 [24,0-29,3] mm vs 25,0 [23,0-27,0] mm, $p=0,004$; 21,7±3,6 mm vs 18,7±2,5 mm, $p<0,001$), the same as the pulmonary artery systolic pressure, estimated by tricuspid regurgitation gradient (28,0 [25,0-32,25] mm Hg vs 21,5 [17,0-25,0] mm Hg). The right atrial volume (42,0 [37,0-50,0] ml vs 31,0 [22,0-36,5] ml, $p<0,001$) and maximum width (36,1±4,6 mm vs 34,5±6,5 mm, $p=0,023$) decreased, while the right atrial maximum length increased (46,7±6,8 mm vs 48,6±7,1 mm, $p=0,021$).

Conclusion. In survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge, complaints persisted in 86% of cases. Cardiovascular diseases were detected in 52% of participants, including hypertension in 48,1% and coronary artery disease in 15,1%. Compared with in-hospital data, the echocardiographic characteristics improved, which was expressed mainly in a decrease in right heart load.

Keywords: COVID-19 pneumonia, echocardiography, right ventricle, right atrium.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: NCT04501822 (ClinicalTrials.gov).

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Tyumen State Medical University, Tyumen; ³City Clinical Hospital № 1, Tyumen; ⁴City Clinical Hospital № 2, Tyumen, Russia.

Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Yaroslavskaya E. I.* ORCID: 0000-0003-1436-8853, Shirokov N. E. ORCID: 0000-0002-4325-2633, Gulyaeva E. P. ORCID: 0000-0002-5061-9210, Krinochkina I. R. ORCID: 0000-0002-4787-8342, Korovina I. O. ORCID: 0000-0002-8146-459X, Mamarina A. V. ORCID: 0000-0002-8160-7060, Osokina N. A. ORCID: 0000-0002-3928-8238, Melnikov N. N. ORCID: 0000-0001-6595-8816, Trifanova T. A. ORCID: 0000-0002-2768-4890, Gorbatenko E. A. ORCID: 0000-0003-0858-2933, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179.

*Corresponding author: yaroslavskayae@gmail.com

Received: 27.07.2021 **Revision Received:** 13.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Krinochkin D. V., Yaroslavskaya E. I., Shirokov N. E., Gulyaeva E. P., Krinochkina I. R., Korovina I. O., Mamarina A. V., Osokina N. A., Melnikov N. N., Trifanova T. A., Gorbatenko E. A., Petelina T. I. Cardiovascular status and echocardiographic changes in survivors of COVID-19 pneumonia three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4656. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4656

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) дает возможность оценивать разнообразные структурные и функциональные нарушения сердца и проводить их мониторинг, что особенно актуально у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Согласно результатам метаанализа данных ЭхоКГ 1216 госпитализированных пациентов из 69 стран как с подтвержденной, так и с предполагаемой COVID-19, нарушения выявлены у 55% пациентов, которым выполнялась ЭхоКГ. Нарушения со стороны левых отделов сердца (острый инфаркт миокарда, миокардит, синдром такоцубо) были выявлены у 39%, со стороны правых отделов — у 33% обследованных (дилатация правого желудочка (ПЖ), D-форма левого желудочка (ЛЖ), повышение давления в легочной артерии). Предикторами нарушений со стороны ЛЖ были повышение уровней тропонинов и натрийуретического пептида, со стороны ПЖ — выраженность симптомов инфекции [1].

В ретроспективном анализе результатов ЭхоКГ 305 больных COVID-19 из семи итальянских и Нью-Йоркских клиник было показано, что самой частой патологией при ЭхоКГ у них являлась дисфункция ПЖ (26,3%), на втором по частоте месте — нарушения региональной сократимости ЛЖ (23,7%), глобальная сократительная функция ЛЖ была снижена у 18,4%, диастолическая дисфункция ЛЖ выявлена у 13,2%, выпот в перикарде встречался у 7,2% пациентов. ЭхоКГ показала себя как надежный инструмент для выявления пациентов с наибольшим риском осложнений со стороны сердца при COVID-19 [2].

Отдаленные последствия действия COVID-19 на сердечно-сосудистую систему представляют большой

интерес для изучения. Первые результаты свидетельствовали о продолжающемся у значительного процента выписанных воспалительном процессе: в проспективном когортном наблюдении при сравнении уровней маркеров повреждения миокарда и данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца госпитализированных и амбулаторных пациентов с сопоставимыми по возрасту и полу здоровыми добровольцами и сопоставимыми по факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) пациентами МРТ показала продолжающийся воспалительный процесс миокарда независимо от статуса до заболевания, тяжести заболевания и времени установления диагноза у 60% лиц [3]. Это доказывает необходимость долгосрочного наблюдения сердечно-сосудистых исходов COVID-19.

Изучать сердечно-сосудистый статус перенесших COVID-19 нужно как для разработки оптимальных методов реабилитации (что особенно важно для перенесших осложненное течение заболевания), так и для прогнозирования последствий пандемии.

Цель исследования — изучить частоту симптомов сердечно-сосудистой патологии и динамику показателей ЭхоКГ у лиц, перенесших доказанную пневмонию COVID-19, через 3 мес. после выписки из стационара.

Материал и методы

Исследование включает данные обследования первых 106 пациентов, вошедших в “Проспективное наблюдение пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию”. Работа соответствует стандартам клинической практики (Good Clinical

Practice) и положениям Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ 159 от 23.07.2020), зарегистрирован в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822). Пациенты идентифицированы с апреля по июль 2020г по данным медицинской информационной системы ИС моноинфекционного госпиталя.

Критерии включения: документированный диагноз пневмонии COVID-19, желание пациента участвовать в наблюдении. Критерии невключения: в анамнезе онкологические заболевания менее 5 лет, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, хронические заболевания в стадии обострения, пороки сердца, вирус иммунодефицита человека, хронические гепатиты. Критерии исключения: отказ от участия, беременность, неудовлетворительная визуализация при ЭхоКГ.

В исследование вошли 106 пациентов (49,1% женщин), перенесших доказанную COVID-19 пневмонию, через 3 мес. $\pm$ 2 нед. после выписки из стационара, возраст от 19 до 84 лет (47 ± 16 лет). Исключено 8 пациентов, 2 — из-за отъезда на вахту в другой регион, 3 — по беременности, 3 — отказ от прохождения компьютерной томографии (КТ) легких в динамике. Данные о госпитализации получали из выписок из историй заболевания. В ходе госпитализации и после выписки тяжесть поражения легких оценивалась в соответствии с действующими рекомендациями [4]: анализировали максимальный объем поражения легких. При госпитализации поражение легких критической степени тяжести отмечалось у 5,7% пациентов, тяжелое — у 27,4%, среднетяжелое — у 31,1%, легкой степени — у 29,2%. Продолжительность госпитализации составляла от 4 до 38 дней — медиана 13 [11; 18]. Лечение в отделениях интенсивной терапии и реанимации во время госпитализации прошли 8,7% включенных в исследование.

Демографические данные, жалобы и анамнез оценивали в ходе опроса на визите через 3 мес. после выписки. Всем пациентам проводился клинический осмотр, антропометрия, измерение частоты дыхания, артериального давления, электрокардиография, определение скорости распространения пульсовой волны, тест шестиминутной ходьбы, КТ легких, мониторинг артериального давления и при необходимости электрокардиографии; общий и биохимический анализы крови, коагулограмма, анализ мочи общий и на микроальбуминурию.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на сканерах системы Philips и General Electric: в моноинфекционном госпитале — на Vivid IQ и Epiq 5 (датчики 3Sc); через 3 мес. после выписки — с использованием ультразвуковой диагностической си-

стемы экспертного класса Vivid S70 (матричный датчик M5Sc-D (1,5-4,6 МГц), сохраняли и обрабатывали данные в формате DICOM. Все полученные результаты анализировали на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular с программой TomTec (Philips, США). Был создан видеоархив изображений ультразвуковых параметров всех пациентов для их хранения и постпроцессинговой обработки. Проанализированы показатели ЭхоКГ, которые оценивались и в период госпитализации, и через 3 мес. после выписки: линейные размеры полостей и толщины стенок, объем камер сердца, систолическая функция ЛЖ. Давление в полости правого предсердия (ПП) оценивали с использованием метода Otto C, et al., описанного в руководстве М.К. Рыбаковой [5, 6].

Статистический анализ проводился с помощью программ SPSS 21 и Statistica 12.0. Распределение переменных определяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных данных показатели представлены в виде среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), при распределении, отличном от нормального — в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25%; 75%]. Динамику показателей в зависимости от распределения оценивали парным t-критерием Стьюдента или критерием Вилкоксона. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия МакНимара. Результаты считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Большинство обследованных русские (80%), остальные национальности представлены татарами (5%), чувашами (3%), казахами и киргизами (2%). Среди обследованных также были азербайджанцы, молдаване, немцы, украинцы, чеченцы. Все обследованные — жители Тюменского региона, из них 90% — г. Тюмени. Учатся 13%, работают 58%, на пенсии 25%.

Через 3 мес. после выписки из моноинфекционного госпиталя жалобы сохранялись у большинства (86%) пациентов: на слабость, повышенную утомляемость — 45%, на одышку — 40%, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта — 35%, перебои в работе сердца — 34%, боли в суставах — 42%, головные боли — 39%, боли в ногах — 35%, боли в грудной клетке — 33%, выпадение волос — 32%, кашель — 27%, отеки нижних конечностей — 20%. При этом разрешение симптомов пневмонии по данным КТ легких наблюдалось у 57% обследованных. ССЗ в ходе обследования через 3 мес. после выписки выявлены у 52% лиц. Чаще встречалась артериальная гипертензия (АГ) (48,1%): 1 степени — у 5,7%, 2 степени — у 17%, 3 степени — у 23,6% обследованных. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) выявлена

Таблица 1

Динамика ЭхоКГ-показателей пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, через 3 мес. после выписки из стационара в общей когорте (n=106)

Показатель		Период госпитализации	Через 3 мес. после выписки	p
Конечно-диастолический диаметр ЛЖ	мм, M±SD	49,3±4,1	47,9±3,4	0,003
Конечно-диастолический объем ЛЖ	мл, M±SD	113,8±26,8	93,5±29,4	<0,001
Конечно-систолический объем ЛЖ	мл, M±SD	37,7±13,0	31,3±14,2	<0,001
Ударный объем ЛЖ	мл, M±SD	77,2±17,8	62,2±18,7	<0,001
Фракция выброса ЛЖ (2D Simpson)	%, Me [Q1-Q3]	67,4±6,2	66,8±6,3	0,453
Передне-задний размер ЛП	мм, Me [Q1-Q3]	36,0 [33,0-40,0]	36,0 [32,0-38,0]	0,657
Максимальный объем ЛП	мл, Me [Q1-Q3]	49,5 [42,0-58,0]	46,0 [37,8-62,3]	0,274
Максимальный объем ПП	мл, Me [Q1-Q3]	42,0 [37,0-50,0]	31,0 [22,0-36,5]	<0,001
Максимальная длина ПП	мм, M±SD	46,7±6,8	48,6±7,1	0,021
Максимальная ширина ПП	мм, M±SD	36,1±4,6	34,5±6,5	0,023
Передне-задний размер ПЖ	мм, Me [Q1-Q3]	26,0 [24,0-29,3]	25,0 [23,0-27,0]	0,004
Диаметр ствола легочной артерии	мм, M±SD	21,8±3,6	18,7±2,5	<0,001
рСДЛА	мм рт.ст., M±SD	28,0 [25,0-32,3]	21,5 [17,0-25,0]	<0,001
рСДЛА >36 мм рт.ст.	n (%)	13 (15,9)	4 (4,9)	0,012
Выпот в перикарде	n (%)	5 (6,1)	1 (1,2)	0,125

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТР — трикуспидальная регургитация, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии.

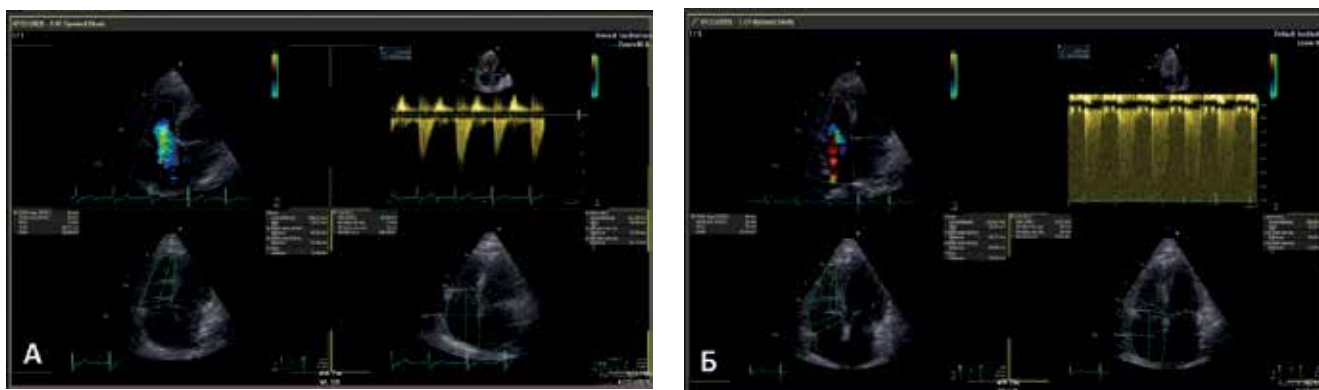


Рис. 1. Пациентка Н., трансторакальная ЭхоКГ, апикальный доступ, 4-камерная позиция (обработка изображений на рабочей станции TomTec). **А** — период госпитализации: дилатированы правые отделы сердца: максимальная площадь ПЖ — 23,7 см², объем ПП — 108,6 мл; трикуспидальная регургитация 2-3 степени; градиент трикуспидальной регургитации — 32,3 мм рт.ст. **Б** — через 3 мес. после выписки из стационара: отмечается уменьшение размеров правых отделов сердца — площади ПЖ до 20,5 см², объема ПП — до 74,3 мл; уменьшились выраженность трикуспидальной регургитации до 1 ст., градиент трикуспидальной регургитации — до 30,9 мм рт.ст.

у 15,1%, в большинстве случаев она сопровождалась АГ. Нарушения сердечного ритма и проводимости выявлены у 12 пациентов (синусовые аритмии, экстрасистолия, фибрилляция и трепетание предсердий, внутрисердечные блокады). III функциональный класс (ФК) хронической сердечной недостаточности (ХСН) по NYHA отмечен у 5,7% пациентов, I-II ФК ХСН — у 21,7% лиц. Средний индекс массы тела 28,2±5,7 кг/м², средняя площадь поверхности тела 1,9±0,2 м². Ожирение диагностировано у 37,1% лиц. Нарушения гликемического профиля выявлены у 10,8%, из них 7,8% представлено сахарным диабетом 2 типа.

Данные ЭхоКГ представлены в таблице 1. Через 3 мес. после выписки из стационара изменения

ЭхоКГ-показателей выявлены как со стороны правых отделов сердца: частота выявления дилатации ПЖ составила 2,9%, снижения экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) — 9,5%, частота выявления трикуспидальной регургитации 2 степени и выше — 2,4% (рис. 1), так и левых отделов: фракция выброса (ФВ) ЛЖ и в период госпитализации, и через 3 мес. после выписки была снижена у 2 пациентов.

При анализе динамики параметров ЭхоКГ через 3 мес. после выписки обратило внимание значимое уменьшение конечно-диастолического, конечно-систолического, а также ударного объемов ЛЖ. Была обнаружена тенденция к уменьшению систолическо-

PHILIPS

Ультразвуковая
диагностика

EPIQ CVx

Разработана специально
для кардиологии.
Создана для заботы
о пациентах.

Премиальная ультразвуковая диагностическая система для кардиологии нового поколения Philips EPIQ CVx¹ – это сочетание достоверной клинической информации, высокой производительности и упрощения рабочего процесса, которые способствуют уверенности врача в принятии решений в ходе ультразвуковых исследований в **детской** и **взрослой кардиологии**, в том числе **пренатальной**, а также **при интервенционных вмешательствах**.

- Автоматический расчет стрейна камер сердца (ПЖ, ЛЖ, ЛП)
- Фотореалистичные 3D изображения анатомических структур сердца с виртуальным источником света для более точной предоперационной оценки
- Более точная ориентация и позиционирование инструментов при имплантации устройств с помощью 3D-визуализации
- Интеллектуальный протокол для стресс-эхокардиографии позволяет быстрее получить качественное исследование и надежный результат
- Динамическая объемная количественная оценка трех камер сердца дает клинически важную информацию за считанные секунды
- Эхокардиографическое исследование с контрастным усилением позволяет качественно и количественно оценить перфузию миокарда

**Переходите на новый уровень
диагностики в кардиологии
вместе с EPIQ CVx!**

Узнайте больше:



www.philips.ru/epiq-cvx

¹ RU. В РЭН 2014/2234 «Система ультразвуковая диагностическая EPIQ с принадлежностями», вариант исполнения EPIQ, EPIQ CVx, является наименованием конфигурации, используемым в маркетинговых целях для варианта исполнения EPIQ.

Реклама



го объема левого предсердия (ЛП). Со стороны линейных и объемных характеристик ЛП, показателей ФВ ЛЖ, минутного объема сердца динамики не отмечалось.

Уменьшился передне-задний размер ПЖ, диаметр ствола легочной артерии. Что касается размеров ПП, объем и ширина его уменьшились, а длина увеличилась. Значимо ниже стало среднее расчетное систолическое давление в легочной артерии (рСДЛА) (рис. 1 Б).

Клинический пример: Пациентка Н., 1955 г.р., в июне 2020г находилась в стационаре с диагнозом: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован 05.06.2020. Осложнение: Внебольничная пневмония, КТ-3, площадь поражения 64%, дыхательная недостаточность 0-1. Сопутствующие диагнозы: ИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 3 стадии, 3 степени, риск 4. ХСН 1-2, ФК 2 (NYHA). Сахарный диабет 2 типа. ЭхоКГ в стационаре: Атеросклероз стенок аорты, створок аортального клапана без ограничения открытия. Дилатация полости ЛП (82 мл), правых отделов сердца (передне-задний размер ПЖ 36 мм, ПП 71x41 мм) (рис. 1 А). Эхо-признаки легочной гипертензии — рСДЛА 48 мм рт.ст.

Через 3 мес. после выписки из стационара сохранялись жалобы на незначительную одышку при небольшой физической нагрузке, повышенную утомляемость. По данным КТ легких — картина поствоспалительных изменений: неравномерность пневматизации и ретикулярные изменения в средних и нижних отделах с обеих сторон. Объем поражения 22%. По данным ЭхоКГ — в динамике отмечается уменьшение размеров правых отделов сердца (передне-задний размер ПЖ 29 мм, ПП 58x42 мм), снижение степени и градиента трикуспидальной регургитации) (рис. 1 Б), снижение рСДЛА до 36 мм рт.ст.

Обсуждение

На сегодняшний день опубликованы данные трех европейских исследовательских групп, изучавших состояние перенесших госпитализацию с COVID-19 и опубликовавшие результаты наблюдения через 3 мес. после госпитализации. Норвежская группа изучила данные 103 пациентов из 6 госпиталей [7], швейцарская — 113 пациентов из 13 центров [8], австрийская — 145 пациентов из 5 центров [9]. Все три исследовательские группы пришли к выводу, что со временем симптоматика значительно уменьшается, однако ~50% выживших имеют респираторные проблемы, чаще всего выражающиеся в одышке. Функцию миокарда изучала только австрийская группа исследователей. Большинство пациентов этого исследования составляли мужчины (55%). Хотя их возраст (57 ± 14 лет) больше среднего возраста обследованных нами на 10 лет, средний индекс массы те-

ла их был ниже (26 ± 5 vs $28,2 \pm 5,7$ кг/м²), так же как и частота выявленных ССЗ (40%, в т.ч. АГ — 30%). Частота выявления избыточной массы тела и ожирения у австрийской группы обследованных составила 61%, что также ниже нашего показателя (71%). Однако СД у пациентов австрийского исследования диагностировали существенно чаще — в 17%. Надо отметить, что и частота разрешения симптомов пневмонии по данным КТ легких у этих пациентов была значительно ниже (37%), чем в нашем исследовании. Возможно, это связано с более тяжелым течением острой стадии заболевания, поскольку эти пациенты более чем в 2 раза чаще нуждались в лечении в отделениях интенсивной терапии — в 21% случаев [9].

Если сравнивать частоту персистирования симптомов с нашими данными, у австрийских пациентов через 3 мес. после выписки жалобы сохранялись значительно реже (в 41% случаев), в т.ч. на одышку (36%) и болевой синдром (24%) [9]. По данным телефонного опроса, проведенного в США, ~35% не только госпитализированных, но и лечившихся амбулаторно лиц не достигают нормализации состояния после перенесенной COVID-19 [10]. Если говорить только о госпитализированных пациентах, доля персистирования симптоматики значительно выше: согласно британским данным, через 2-3 мес. после выписки из стационара те или иные симптомы сохраняются у 74% [11]. Наши данные ближе к результатам одноцентрового наблюдения 143 пациентов Римского университета, согласно которым частота жалоб как минимум на один симптом через 3 мес. после выписки составила 84,7%, в т.ч. на слабость — 53%, одышку — 43%, боли в суставах — 27%, боли в грудной клетке — 22% [12].

Есть данные о том, что среди пациентов Ухани 23% имели признаки сердечной недостаточности (СН), при этом не ясно, была ли СН следствием COVID-19 или ранее существовавшей дисфункции ЛЖ [13]. У наших пациентов тяжелый (III) ФК ХСН по NYHA демонстрировали 5,7% пациентов, I-II ФК ХСН выявляли в 21,7% случаев, т.е. всего признаки СН выявлены в 27,4% случаев, но при этом у всех пациентов они имели стаж более года, т.е. появились до COVID-19.

Трансторакальная ЭхоКГ выявила признаки легочной гипертензии, а также перикардиальный выпот у небольшой части австрийской когорты [9]. ФВ ЛЖ была снижена у четырех из 133 пациентов австрийского исследования, в нашей работе — у двух. Частота выявления признаков легочной гипертензии и снижения ФВ ЛЖ существенно не изменилась за 3 мес. наблюдения, количество пациентов с перикардиальным выпотом за это время значительно уменьшилось ($p=0,039$) [9]. В нашем исследовании количество пациентов с эхо-признаками легочной гипертензии значимо уменьшилось, количество пациентов

с перикардиальным выпотом также уменьшилось, но значимости эти различия не достигли — возможно, они станут статистически значимыми с увеличением количества наблюдений. Количество пациентов со сниженной ФВ ЛЖ осталось прежним.

Таким образом, многие вопросы о влиянии пневмонии COVID-19 на сердечно-сосудистое здоровье требуют дальнейшего изучения. Для более полного понимания особенностей проявлений ССЗ у данной категории пациентов необходимо продолжение динамического наблюдения и увеличение числа наблюдений.

Ограничения исследования. Наше исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, наши результаты не отражают состояние сердечно-сосудистого здоровья всех пациентов, госпитализированных с пневмонией COVID-19: выборку составили согласившиеся пройти обследование. Это, как правило, люди, обеспокоенные своим здоровьем, и в половине случаев уже имеющие сердечно-сосудистую патологию. Люди с хорошим самочувствием были меньше заинтересованы в медицинском обследовании, поэтому процент благоприятных исходов может быть ниже, чем в популяции. Однако следует отметить, что на этапе включения были лица, которые желали, но не могли участвовать в исследовании из-за физических ограничений (трудности в передвижении и самообслуживании), а также лица, отказавшиеся от обследования из-за сильного страха повторного заражения.

Также к ограничениям исследования можно отнести разные сроки установления диагноза (пациенты поступали в стационар в различные сроки заболевания) и отсутствие у большинства данных о весе в период госпитализации — в связи с этим в работе нет анализа индексированных показателей ЭхоКГ. Кроме того, в динамике мы могли анализировать только те параметры ЭхоКГ, которые оценивались и в период госпитализации, и через 3 мес. после выписки, поэтому в данном исследовании не приводятся показатели диастолической функции и деформации миокарда. Наконец, ранее существовавшие сопутствующие заболевания оценивались ретроспективно — следовательно, нельзя исключить влияние развившейся до COVID-19 сердечно-сосудистой патологии на представленные данные.

Заключение

У перенесших COVID-19 пневмонию через 3 мес. после выписки жалобы сохранялись в 86% случаев. ССЗ выявлены у 52% обследованных, в т.ч. АГ у 48,1%, ИБС у 15,1%. Отмечается улучшение показателей ЭхоКГ, выражающееся преимущественно в уменьшении нагрузки на правые отделы сердца.

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

Литература/References

1. Dweck MR, Bularga A, Hahn RT, et al. Global evaluation of echocardiography in patients with COVID-19. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2020;21(9):949-58. doi:10.1093/ehjci/jeaa178.
2. Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of Myocardial Injury in Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(18):2043-55. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.069.
3. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020;5(11):1265-73. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
4. Radiation diagnostics of coronavirus disease (COVID-19): organization, methodology, interpretation of results: preprint No. CDT 2020-I. Comp. Morozov S. P., Protchenko D. N., Smetanina S. V., etc. The series "Best practices of radiation and instrumental diagnostics". Issue 65. M.: GBUZ "NPCC DiT DZM". 2020. 60 p. (In Russ.) Лучевая диагностика коронавирусной болезни (COVID-19): организация, методология, интерпретация результатов: препринт № ЦДТ 2020-I. Сост. Морозов С. П., Проценко Д. Н., Сметанина С. В. и др. Серия "Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики". Вып. 65. М.: ГБУЗ "НПКЦ ДиТ ДЗМ". 2020. 60 с.
5. Rybakova MK, Mitkov VV, Baldin DG. Echocardiography from M. K. Rybakova: Manual with DVD-ROM "Echocardiography from MK Rybakova". Ed. 2nd. M.: Publishing house Vidar-M, 2018. (In Russ.) Рыбакова М. К., Митков В. В., Балдин Д. Г. Эхокардиография от М. К. Рыбаковой: Руководство с приложением DVD-ROM "Эхокардиография от М. К. Рыбаковой". Изд. 2-е. М.: Издательский дом Видар-М, 2018. ISBN: 978-5-88429-242-0.
6. Otto CM, Pearlman AS. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia: WB Saunders, 1995. ISBN: 0-7216-6634-5.
7. Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003448. doi:10.1183/13993003.03448-2020.
8. Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003690. doi:10.1183/13993003.03690-2020.
9. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003481. doi:10.1183/13993003.03481-2020.
10. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al.; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(30):993-8. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1.
11. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399-401. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
12. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603.
13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3. Erratum in: *Lancet*. 2020;395(10229):1038.

Анализ диагностической ценности электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса в предсказании обратного ремоделирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии

Малишевский Л. М.¹, Кузнецов В. А.¹, Тодосийчук В. В.¹, Широков Н. Е.¹, Лебедев Д. С.²

Цель. Проанализировать прогностическую ценность 18 электрокардиографических (ЭКГ) признаков блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) в отношении предсказания обратного ремоделирования левого желудочка на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Материал и методы. В исследование были включены 98 пациентов. В зависимости от наличия обратного ремоделирования на фоне СРТ, определенного как уменьшение конечно-систолического объема левого желудочка $\geq 15\%$, пациенты были разделены на две группы: нереспондеры ($n=33$) и респондеры ($n=65$). Были отобраны и проанализированы 18 ЭКГ-признаков, включенные в 9 критериев БЛНПГ.

Результаты. Среди ЭКГ-признаков, значимо связанных с обратным ремоделированием на фоне СРТ, отсутствие зубца q в V5-V6 продемонстрировало наибольшую чувствительность (92,31%), прогностическую ценность отрицательного результата (70,59%) и общую точность (73,47%). Наличие нормального интервала внутреннего отклонения зубца R в V1-V3 также было ассоциировано с наилучшей чувствительностью (92,31%), а наличие QS с положительным T в aVR — наилучшую специфичность (69,7%). Наличие дискордантного зубца T продемонстрировало наибольшую прогностическую ценность положительного результата (80,33%). В ходе мультивариантного анализа были выявлены ЭКГ-признаки, независимо связанные с обратным ремоделированием на фоне СРТ: ширина комплекса QRS (отношение шансов (ОШ) = 1,022; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,001-1,043; $p=0,040$), отсутствие зубца q в V5-V6 (ОШ = 4,076; 95% ДИ: 1,071-15,51; $p=0,039$), наличие дискордантного зубца T (ОШ = 4,565; 95% ДИ: 1,708-12,202; $p=0,002$). Эти ЭКГ-признаки были объединены в математическую модель, продемонстрировавшую высокую прогностическую способность ($AUC=0,81$ [0,722; 0,898], $p<0,001$).

После определения точки отсечения была получена бинарная переменная, которая продемонстрировала более высокие чувствительность, прогностическую ценность отрицательного результата и общую точность при сравнении с актуальными критериями БЛНПГ. 5-летняя выживаемость среди пациентов со значением модели больше точки отсечения составила 84,4%, у пациентов со значением меньше точки отсечения — 50% (Log-rank test $p=0,001$). Для удобства использования полученной модели в реальной клинической практике было разработано мобильное приложение.

Заключение. Впервые была проанализирована диагностическая ценность ЭКГ-признаков, включенных в критерии БЛНПГ, и предложена математическая модель, включающая только ЭКГ-признаки, для предсказания обратного ремоделирования на фоне СРТ.

Ключевые слова: блокада левой ножки пучка Гиса, сердечная ресинхронизирующая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Малишевский Л. М.* — н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1025-3728, Кузнецов В. А. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный консультант, ORCID: 0000-0002-1970-2606, Тодосийчук В. В. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, в.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-3601-233X, Широков Н. Е. — м.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Лебедев Д. С. — д.м.н., профессор РАН, г.н.с. научно-исследовательского отдела аритмологии, ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

levmalishevskii@gmail.com

БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ВО — внутреннее отклонение, ДИ — доверительный интервал, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиография, АНА — Американская ассоциация сердца, ESC — Европейское общество кардиологов, NYHA — New York Heart Association.

Рукопись получена 30.04.2021

Рецензия получена 28.05.2021

Принята к публикации 06.06.2021



Для цитирования: Малишевский Л. М., Кузнецов В. А., Тодосийчук В. В., Широков Н. Е., Лебедев Д. С. Анализ диагностической ценности электрокардиографических признаков блокады левой ножки пучка Гиса в предсказании обратного ремоделирования на фоне сердечной ресинхронизирующей терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4500. doi:10.15829/1560-4071-2021-4500

Diagnostic value of electrocardiographic markers of left bundle branch block in predicting left ventricular reverse remodeling in patients receiving cardiac resynchronization therapy

Malishevsky L. M.¹, Kuznetsov V. A.¹, Todosiychuk V. V.¹, Shirokov N. E.¹, Lebedev D. S.²

Aim. To analyze the prognostic value of 18 electrocardiographic (ECG) markers of left bundle branch block (LBBB) in predicting left ventricular (LV) reverse remodeling in patients receiving cardiac resynchronization therapy (CRT).

Material and methods. The study included 98 patients. Depending on the presence of reverse remodeling during CRT, defined as a decrease in LV end-systolic volume $\geq 15\%$, the patients were divided into two groups: non-responders ($n=33$) and responders ($n=65$). We selected and analyzed 18 ECG markers included in 9 LBBB criteria.

Results. Among the ECG markers significantly associated with reverse remodeling during CRT, the absence of q wave in leads V5-V6 demonstrated the highest sensitivity (92,31%), a negative predictive value (70,59%) and overall accuracy (73,47%). Normal internal deviation interval of the R wave in leads V1-V3 was also associated with the best sensitivity (92,31%), while QS with a positive T in lead aVR — the best specificity (69,7%). Discordant T wave demonstrated the highest positive predictive value (80,33%). Multivariate analysis revealed following ECG signs independently associated with reverse remodeling during CRT: QRS complex

duration (odds ratio (OR)=1,022; 95% confidence interval (CI): 1,001-1,043; p=0,040); absence of q wave in leads V5-V6 (OR=4,076; 95% CI: 1,071-15,51; p=0,039); discordant T wave (OR=4,565; 95% CI: 1,708-12,202; p=0,002). These ECG findings were combined into a mathematical model that demonstrated high predictive power (AUC=0,81 [0,722-0,898], p<0,001).

Once the cut-off point was determined, a binary variable was obtained that showed higher sensitivity, negative predictive value, and overall accuracy when compared with the actual LBBB criteria. The 5-year survival rate among patients with a model value above the cut-off point was 84,4%, while in patients with a value below the cut-off point — 50% (Log-rank test, p=0,001). To improve usability of the model, a mobile application was developed.

Conclusion. For the first time, the diagnostic value of ECG markers of LBBB were analyzed and a mathematical model with ECG signs was proposed to predict reverse remodeling in patients receiving CRT.

Keywords: left bundle branch block, cardiac resynchronization therapy.

Relationships and Activities: none.

В соответствии с современными клиническими рекомендациями наличие блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) относится к I классу рекомендаций для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) [1]. Однако, учитывая отсутствие клинического и/или гемодинамического эффекта от ресинхронизации у 9-68% пациентов, ключевое значение приобретает уточнение критериев отбора на СРТ [2]. Однако критерии БЛНПГ, предложенные в актуальных клинических рекомендациях (Европейского общества кардиологов (ESC) и Американской ассоциации сердца (АНА)) и использованные в крупных многоцентровых исследованиях, включают разные электрокардиографические (ЭКГ) признаки, в связи с чем существенно различаются по показателям чувствительности и специфичности в предсказании ответа на СРТ и демонстрируют низкую согласованность между собой [3, 4].

Для улучшения выявления электрической диссинхронии Strauss DG, et al. разработали новый критерий БЛНПГ, который продемонстрировал лучшую связь с клиническим и гемодинамическим ответом на СРТ [5, 6]. Однако этот критерий характеризуется низкой специфичностью в предсказании прогноза и обратного ремоделирования на фоне СРТ (40% и 51,85%, соответственно) [3, 4]. Более того, при эндокардиальном картировании межжелудочковой перегородки (МЖП) было установлено, что у 39% пациентов с БЛНПГ, определенной по критерию Strauss, регистрируется остаточное проведение электрических импульсов по левой ножке пучка Гиса [7].

Важно отметить, что несмотря на недостатки существующих критериев БЛНПГ, каждый ЭКГ-признак, включенный в эти критерии, имеет фундаментальное электрофизиологическое и/или электрокардиографическое обоснование, поэтому актуаль-

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Malishevsky L. M.* ORCID: 0000-0002-1025-3728, Kuznetsov V. A. ORCID: 0000-0002-1970-2606, Todosiyshuk V. V. ORCID: 0000-0003-3601-233X, Shirokov N. E. ORCID: 0000-0002-4325-2633, Lebedev D. S. ORCID: 0000-0002-2334-1663.

*Corresponding author:
levmalishevskii@gmail.com

Received: 30.04.2021 **Revision Received:** 28.05.2021 **Accepted:** 06.06.2021

For citation: Malishevsky L. M., Kuznetsov V. A., Todosiyshuk V. V., Shirokov N. E., Lebedev D. S. Diagnostic value of electrocardiographic markers of left bundle branch block in predicting left ventricular reverse remodeling in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4500. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4500

ным является изучение диагностической ценности каждого ЭКГ-признака в отдельности, что может привести к созданию новой математической модели для выявления электрической диссинхронии с помощью ЭКГ.

Цель исследования: проанализировать диагностическую ценность 18 ЭКГ-признаков БЛНПГ в предсказании обратного ремоделирования ЛЖ на фоне СРТ.

Материал и методы

В исследование были включены 98 пациентов (76,5% мужчин).

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическими комитетами всех участвующих клинических центров. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Пациенты зарегистрированы в Регистре проведенных операций сердечной ресинхронизирующей терапии (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2010620077 от 1 февраля 2010г).

Средний возраст на момент имплантации бивентрикулярного электрокардиостимулятора составил 58,5 [52,75; 62,25] года. Основные критерии включения в исследование: ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, хроническая сердечная недостаточность II-IV функционального класса по классификации New York Heart Association (NYHA), ширина комплекса QRS ≥ 120 мс, отсутствие постоянной электрокардиостимуляции. Период наблюдения был ограничен пятью годами со дня имплантации, средний срок наблюдения составил 39,5 [21; 60] мес. Все пациенты, включенные в исследование, получали оптимальную медикаментозную терапию в соответствии с действующими на момент имплантации клиническими рекомендациями. Обследование пациентов проводилось исходно перед

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Респондеры (n=65)	Нереспондеры (n=33)	p
Возраст (лет)	59 [53,5; 64,5]	56 [52; 60,5]	0,174
ИМТ (кг/м ²)	29 [24,255; 34]	29 [25; 34]	0,646
Пол (муж.), n (%)	75,4	78,8	0,707
Курение, n (%)	23,3	32,1	0,381
Летальность, n (%)	13,8	54,5	<0,001
ФВ ЛЖ, n (%)	32 [28; 34]	31 [27; 33]	0,288
ИБС, n (%)	63,1	72,7	0,339
ИМ, n (%)	32,3	60,6	0,007
III-IV ФК, n (%)	46,2	51,5	0,616
АГ, n (%)	83,1	66,7	0,066
ФП, n (%)	26,2	18,2	0,379
СД, n (%)	15,4	18,2	0,37
Ожирение, n (%)	49,2	48,5	0,944
Ширина QRS (мс)	172,8±26,4	154,18±23,3	0,001
пБЛНПГ (АНА), n (%)	33,8	9	0,008
пБЛНПГ (Strauss), n (%)	83,1	54,5	0,002
пБЛНПГ (ESC), n (%)	56,9	33,3	0,027
Тест 6 минутной ходьбы (м)	329,5 [290; 405]	290 [240; 377]	0,166
СРТ-Д, n (%)	67,7	75,8	0,408

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда в анамнезе, ИМТ — индекс массы тела, пБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, СД — сахарный диабет, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с функцией дефибрилляции, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс по классификации NYHA, ФП — фибрилляция предсердий.

имплантацией, через 1, 3 и каждые 6 мес. в течение 5-летнего периода наблюдения. В зависимости от наличия обратного ремоделирования на фоне СРТ, определенного как уменьшение конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ $\geq 15\%$ от исходного, пациенты были разделены на две группы: нереспондеры (уменьшение КСО ЛЖ $< 15\%$, n=33) и респондеры (уменьшение КСО ЛЖ $\geq 15\%$, n=65). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Были отобраны и проанализированы 18 ЭКГ признаков (табл. 2), включенные в 9 критериев БЛНПГ (предложенные ESC 2006 и 2013гг, АНА 2009г, критерий, разработанный Strauss DG, et al., а также критерии, использованные в крупных многоцентровых исследованиях или их субанализах: MIRACLE, CARE-HF, MADIT-CRT, REVERSE, RAFT) [8]. Каждый ЭКГ признак для каждого пациента был оценен независимо двумя экспертами, а БЛНПГ устанавливалась только при наличии всех признаков, включенных в определенный критерий.

Зазубрина была определена при наличии внезапного изменения направления восходящего или нисходящего колен зубца под углом $\geq 90^\circ$; сглаженность — при наличии внезапного изменения направления под углом от 0° до 90° [9, 10]. Дискордантный зубец был определен при наличии отрицательного зубца Т как минимум в двух из трех отведений: I, V5 и V6 [11].

Статистический анализ был проведен с помощью IBM SPSS. При нормальном распределении, определенном с использованием критерия Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, количественные данные представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением ($M \pm SD$). При распределении, отличном от нормального, данные были представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me [25; 75]$). Для анализа переменных были использованы t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни в зависимости от распределения. Анализ качественных переменных был проведен с помощью критерия χ^2 Пирсона. Для выявления связи ЭКГ-признаков с обратным ремоделированием на фоне СРТ был использован мультивариантный анализ (бинарная логистическая регрессия). В ходе ROC-анализа была определена площадь под кривой (AUC) модели. Точка отсечения была рассчитана исходя из требования максимальной суммы чувствительности и специфичности модели. Для анализа выживаемости был использован метод Каплана-Майера. За достоверность различий изучаемых параметров принимали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

БЛНПГ, определенная по трем актуальным критериям (АНА, Strauss и ESC), и более широкий ком-

Таблица 2

Анализ ЭКГ-признаков

Признаки, включенные в критерии БЛНПГ	Общее (n=98)	Респондеры (n=65)	Нереспондеры (n=33)	p
Ширина QRS (мс)	166,56±26,76	172,8±26,4	154,18±23,3	0,001
QS или rS в V1, n (%)	93,9	93,8	93,9	0,985
Монофазный QS в V1, n (%)	33,7	38,5	24,2	0,159
Положительный зубец Т в V1, n (%)	94,9	95,4	93,9	0,759
Нормальный интервал ВО R в V1-V3, n (%)	83,7	92,3	66,7	0,001
Интервал ВО R в V5 ≥60 мс, n (%)	55,1	55,4	54,5	0,937
Интервал ВО R в V6 ≥60 мс, n (%)	77,6	81,5	69,7	0,184
Интервал ВО R в I ≥60 мс, n (%)	84,7	90,8	72,7	0,019
Монофазный зубец R в V6, n (%)	42,9	49,2	30,3	0,074
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5-V6, n (%)	51	58,5	36,4	0,039
Зазубрина/сглаженность в середине QRS как минимум в двух отведениях: V1-V2, V5-V6, I, и aVL, n (%)	79,6	89,2	60,6	0,001
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V5-V6, n (%)	54,1	61,5	39,4	0,038
Зазубренный/сглаженный зубец R в I и V6, n (%)	68,4	75,4	54,5	0,036
Отсутствие зубца q в V5-V6, n (%)	82,7	92,3	63,6	<0,001
Отсутствие зубца q в I-ом отведении, n (%)	73,5	81,5	57,6	0,011
QS с положительным зубцом Т в aVR, n (%)	44,9	52,3	30,3	0,038
rS в aVF, n (%)	50	49,2	51,5	0,831
Дискордантный зубец Т, n (%)	62,2	75,4	36,36	<0,001

Сокращения: БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ВО — внутреннее отклонение.

Таблица 3

Диагностическая ценность ЭКГ-признаков

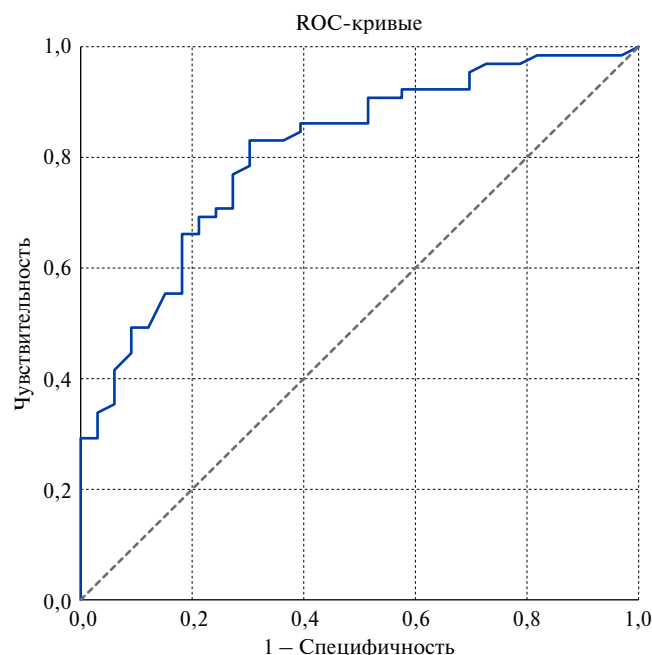
	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата	Точность
Нормальный интервал ВО R в V1-V3	92,31%	33,33%	73,17%	68,75%	72,45%
Интервал ВО R в I ≥60 мс	90,77%	27,27%	71,08%	60%	69,39%
Зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5-V6	58,46%	63,64%	76%	43,75%	60,20%
Зазубрина/сглаженность в середине QRS как минимум в двух отведениях: V1-V2, V5-V6, I, и aVL	89,23%	39,39%	74,36%	65%	72,45%
Уширенный (с часто встречающимися зазубриной и сглаженностью) зубец R в I, aVL, V5-V6	61,54%	60,61%	75,47%	44,44%	61,22%
Зазубренный/сглаженный зубец R в I и V6	75,38%	45,45%	73,13%	48,39%	65,31%
Отсутствие зубца q в V5-V6	92,31%	36,36%	74,07%	70,59%	73,47%
Отсутствие зубца q в I-ом отведении	81,54%	42,42%	73,61%	53,85%	68,37%
QS с положительным зубцом Т в aVR	52,31%	69,7%	77,27%	42,59%	58,16%
Дискордантный зубец Т	75,38%	63,64%	80,33%	56,76%	71,43%

Сокращение: ВО — внутреннее отклонение.

плекс QRS статистически значимо чаще встречались в группе респондеров. В ходе анализа ЭКГ-признаков, включенных в критерии, статистически значимые различия между группами продемонстрировали 11 из 18 признаков (табл. 2).

Среди ЭКГ-признаков, значимо связанных с обратным ремоделированием на фоне СРТ, отсутствие зубца q в V5-V6 продемонстрировало наибольшие чувствительность, прогностическую ценность отрицательного результата и общую точность (табл. 3).

Наличие нормального интервала внутреннего отклонения (ВО) зубца R в V1-V3 также было ассоциировано с наилучшей чувствительностью, а наличие QS с положительным зубцом Т в aVR — наилучшую специфичность. Наличие дискордантного зубца Т продемонстрировало наибольшую прогностическую ценность положительного результата. В ходе мультивариантного анализа были выявлены ЭКГ признаки, независимо связанные с обратным ремоделированием на фоне СРТ: ширина комплекса QRS (отношение



Источник кривой

- Математическая модель
- Разработанный критерий
- Опорная линия

Рис. 1. ROC-кривая полученной математической модели.

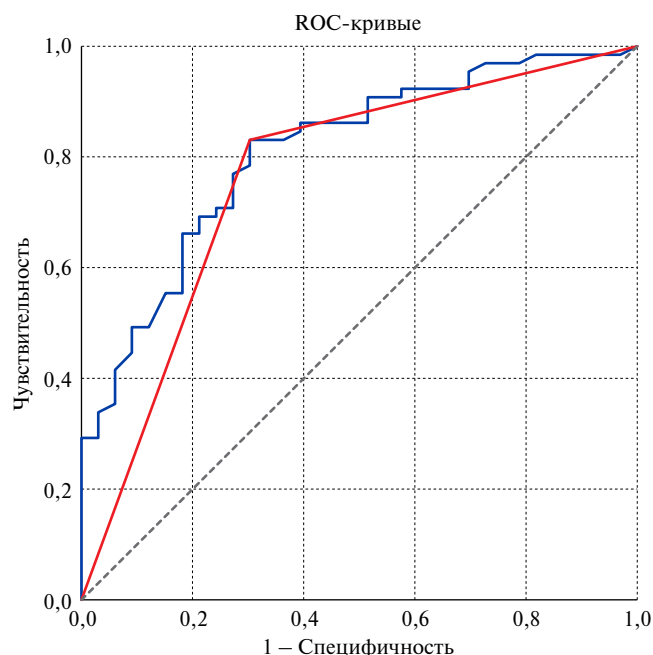


Рис. 2. ROC-кривая для бинарной переменной при точке отсечения $\approx 0,574$.

Таблица 4

**Диагностическая ценность предлагаемого показателя
в сравнении с актуальными критериями БЛНПГ**

	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата	Точность
АНА, %	33,85	90,91	88	41,1	53,06
Strauss, %	83,08	45,45	75	57,69	70,41
ESC 2013, %	56,92	66,67	77,08	44	60,20
Предлагаемый критерий, %	84,38	67,65	83,08	69,70	78,57

шансов (ОШ) = 1,022; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,001-1,043; $p=0,040$), отсутствие зубца q в отведениях V5-V6 (ОШ = 4,076; 95% ДИ: 1,071-15,51; $p=0,039$), наличие дискордантного зубца Т (ОШ = 4,565; ДИ 95%: 1,708-12,202; $p=0,002$). Эти ЭКГ признаки были объединены в математическую модель: $1/(1 + e^{-(0,021701 \times [\text{ширина QRS}] + 1,40521 \times [\text{Отсутствие зубца q в отведениях V5-V6}] + 1,518340 \times [\text{Дискордантный зубец Т}] - 4,882919)})$

В ходе ROC анализа (рис. 1) была установлена высокая прогностическая способность полученной модели (AUC=0,81 [0,722; 0,898], $p<0,001$). В соответствии с требованием максимальной суммы чувствительности и специфичности модели была определена точка отсечения (0,573969912583283). ROC кривая полученной бинарной переменной представлена на рисунке 2. Диагностическая ценность предлагаемо-

го критерия в сравнении с актуальными на момент написания статьи критериями БЛНПГ представлена в таблице 4. Новый критерий продемонстрировал наиболее высокие чувствительность, прогностическую ценность отрицательного результата и общую точность.

Пятилетняя выживаемость среди пациентов со значением модели больше точки отсечения ($n=64$) составила 84,4%, среди пациентов со значением модели меньше точки отсечения — 50% (Log-rank test $p=0,001$). Кривые Каплана-Майера представлены на рисунке 3. Для удобства использования математической модели в реальной клинической практике было разработано мобильное приложение, которое осуществляет автоматический расчет результата разработанной модели (рис. 4).

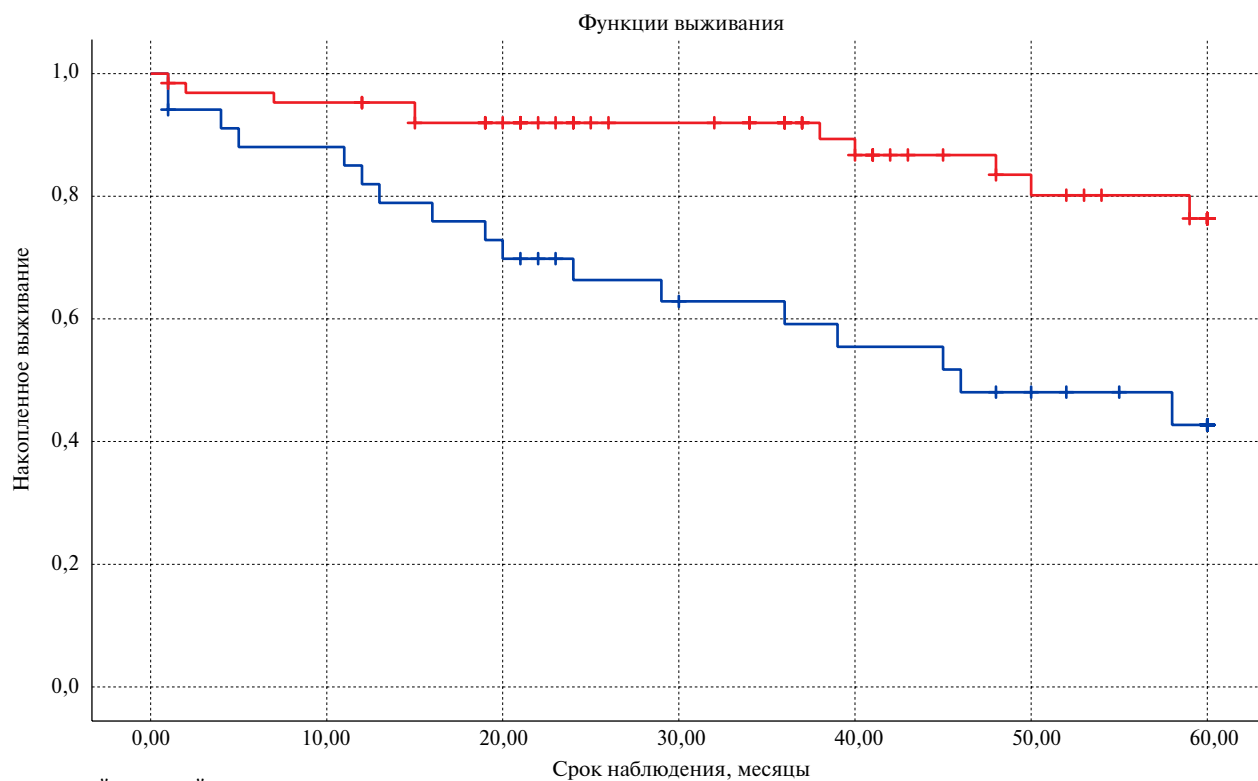


Рис. 3. Кривые Каплана-Майера.

0.656		0.445		0.579	
Высокая вероятность обратного ремоделирования на фоне СРТ		Низкая вероятность обратного ремоделирования на фоне СРТ		Высокая вероятность обратного ремоделирования на фоне СРТ	
Ширина QRS (мс)	120	Ширина QRS (мс)	150	Ширина QRS (мс)	175
Отсутствие зубца q в отведениях V5-V6	Да ☒	Отсутствие зубца q в отведениях V5-V6	Да ☒	Отсутствие зубца q в отведениях V5-V6	Да ☒
Дискордантный зубец Т	Да ☒	Дискордантный зубец Т	Нет ☐	Дискордантный зубец Т	Нет ☐
Характеристика модели		Характеристика модели		Характеристика модели	

Рис. 4. Интерфейс мобильного приложения.

Сокращение: СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия.

Обсуждение

В нашем исследовании впервые была проанализирована диагностическая ценность каждого ЭКГ-признака, включенного в критерии БЛНПГ, в предсказании обратного ремоделирования на фоне СРТ. Помимо большей продолжительности комплекса QRS в группе респондеров статистически значимо чаще встречалось наличие ЭКГ-признаков, отражающих основные изменения паттерна активации желудочков, наблюдаемые при БЛНПГ: изменение направления вектора МЖП (отсутствие зубца q в отведениях I, V5-V6; нормальный интервал ВО зубца R в отведениях V1-V3; QS с положительным зубцом T в отведении aVR); замедленное транссептальное проведение (интервал ВО зубца R ≥ 60 мс в I отведении); U-образный паттерн активации ЛЖ (4 ЭКГ-признака, характеризующие зазубрину/сглаженность зубца R) и изменение направления реполяризации ЛЖ (дискордантный зубец T) (табл. 3).

В условиях БЛНПГ волна деполяризации распространяется по неизменной правой ножке пучка Гиса, в связи с чем возбуждение желудочков начинается с правой части МЖП [12]. При этом моментный вектор МЖП направлен справа налево и преобладает над вектором свободной стенки правого желудочка (ПЖ). Изменение направления вектора МЖП на ЭКГ приводит к исчезновению зубца q в “левых” отведениях (I, V5, V6), а преобладание над вектором свободной стенки ПЖ — к формированию QS с положительным зубцом T в отведении aVR. В нашем исследовании отсутствие зубца q в V5-V6 продемонстрировало наибольшую чувствительность (92,31%), прогностическую ценность отрицательного результата (70,59%) и общую точность (73,47%) в предсказании обратного ремоделирования на фоне СРТ среди всех ЭКГ признаков. Нормальный интервал ВО зубца r в V1-V3 также продемонстрировал наибольшую чувствительность (92,31%), а QS с положительным зубцом T в aVR — наибольшую специфичность (69,7%).

От эндокарда ПЖ к эндокарду ЛЖ волна деполяризации проходит более, чем за 40 мс, что указывает на распространение импульса по рабочим кардиомиоцитам [13]. На ЭКГ при этом происходит увеличение ширины комплекса QRS и интервала ВО зубца R в “левых” отведениях.

При полной БЛНПГ электрический импульс “прорывается” к эндокарду ЛЖ в 1 точке, локализованной в МЖП [8]. Из-за линейного блока проведения, ориентированного вдоль МЖП, волна деполяризации распространяется к верхушке ЛЖ, а затем через нижнюю стенку устремляется к боковой и заднебоковой стенкам и заканчивается в базальном отделе у кольца митрального клапана, формируя U-образный паттерн активации ЛЖ [13]. На ЭКГ этот паттерн активации дополнительно увеличива-

ет ширину комплекса QRS и формирует зазубрину/сглаженность зубца R [12].

На сегодняшний день точная формулировка ЭКГ-признака, характеризующего зазубрину/сглаженность зубца R, различается в критериях БЛНПГ, предложенных в клинических рекомендациях АНА и ESC, критерии, разработанном Strauss DG, et al. и использованном в исследовании CARE-HF [3]. В нашем исследовании этот ЭКГ-признак статистически значимо чаще встречался в группе респондеров вне зависимости от используемой формулировки. Однако зазубрина/сглаженность в середине QRS как минимум в двух отведениях: V1-V2, V5-V6, I, и aVL (критерий Strauss) продемонстрировала наибольшую чувствительность (89,23%), прогностическую ценность отрицательного результата (65%) и общую точность (72,45%) среди ЭКГ-признаков, характеризующих зазубрину/сглаженность. Наибольшие специфичность (63,64%) и прогностическую ценность положительного результата (76%) продемонстрировал зазубренный/сглаженный зубец R в I, aVL и V5-V6 (критерий АНА).

Из-за изменения реполяризации в ЛЖ при БЛНПГ на ЭКГ формируется дискордантный зубец T [12]. В 1965г Giusti C, et al. впервые предложили разделить пациентов с БЛНПГ на группы в зависимости от наличия дискордантного зубца T в отведениях I, V5 и V6: конкордантная и дискордантная БЛНПГ [14]. В исследовании Padeletti L, et al. было установлено, что среди пациентов, имеющих показания для имплантации СРТ, дискордантная БЛНПГ ассоциирована с более выраженной систолической дисфункцией ЛЖ, тяжелыми симптомами сердечной недостаточности и более высоким уровнем мозгового натрийуретического пептида, а также продемонстрировала значимую связь с наступлением первичной конечной точки (смерть от всех причин или нефатальное сердечно-сосудистое событие), в т.ч. среди пациентов после имплантации СРТ-Д [11]. В нашем исследовании дискордантный зубец T продемонстрировал наибольшую прогностическую ценность положительного результата (80,33%) среди всех анализируемых ЭКГ признаков и относительно высокую общую точность (71,43%) в отношении предсказания уменьшения КСО ЛЖ на фоне СРТ.

В ходе мультивариантного анализа было установлено, что с обратным ремоделированием на фоне СРТ независимо связаны: изменение направления вектора МЖП — отсутствие зубца q в V5-V6 (ОШ = 4,076; 95% ДИ: 1,071-15,51; p=0,039), изменение направления реполяризации — дискордантный зубец T (ОШ = 4,565; ДИ 95%: 1,708-12,202; p=0,002) и ширина комплекса QRS (ОШ = 1,022; 95% ДИ: 1,001-1,043; p=0,040). Насколько нам известно, мы впервые предприняли попытку разработать математическую модель, включающую только ЭКГ признаки из кри-

териев БЛНПГ, для предсказания обратного ремоделирования на фоне СРТ. Полученная модель имела высокую прогностическую способность ($AUC=0,81$ [0,722; 0,898], $p<0,001$) и после определения точки отсечения на ее основе был разработан новый критерий для выявления электрической диссинхронии. Разработанный критерий продемонстрировал более высокие чувствительность, прогностическую ценность положительного результата и общую точность в отношении предсказания уменьшения КСО ЛЖ на фоне СРТ в сравнении с актуальными критериями БЛНПГ. Ранее было показано, что критерий Strauss ассоциирован с лучшим гемодинамическим и клиническим ответом на СРТ [6]. Однако, несмотря на высокую чувствительность и общую точность, этот критерий демонстрирует низкую специфичность в предсказании наступления комбинированной конечной точки (смерть от любой причины, трансплантация сердца, имплантация вспомогательного устройства для поддержки функции ЛЖ) и обратного ремоделирования на фоне СРТ (40% и 51,85%, соответственно) [3, 4]. Диагностическая ценность критерия Strauss в нашем исследовании была сопоставима с описанной в литературе (табл. 4). При этом разработанный критерий продемонстрировал сопоставимую чувствительность (84,38% vs 83,08%), но значительно большую специфичность (67,65 vs 45,45%) в сравнении с критерием Strauss.

Важно отметить, что предлагаемый критерий был ассоциирован не только с положительным гемодинамическим эффектом от ресинхронизации, но

и с прогнозом. Среди пациентов со значением математической формулы больше точки отсечения 5-летняя выживаемость составила 84,4%, у пациентов со значением меньше точки отсечения — 50% (Log-rank test $p=0,001$).

Главным препятствием при внедрении математических моделей в реальную клиническую практику является сложность и трудоемкость процесса получения результата. Для упрощения использования нового критерия было разработано мобильное приложение, которое осуществляет автоматический расчет результата разработанной модели (рис. 4).

Заключение

Помимо большей продолжительности комплекса QRS с обратным ремоделированием на фоне СРТ связаны ЭКГ-признаки, отражающие основные изменения паттерна активации желудочков, наблюдаемые при БЛНПГ: изменение направления вектора МЖП; замедленное трансепатальное проведение; U-образный паттерн активации ЛЖ и изменение направления реполяризации ЛЖ. В нашем исследовании впервые была проанализирована диагностическая ценность ЭКГ-признаков БЛНПГ и предложена математическая модель, включающая только ЭКГ-признаки, для предсказания обратного ремоделирования на фоне СРТ.

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

Литература/References

- 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/291560-4071-2020-4083.
- Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement Is Poor Among Current Criteria Used to Define Response to Cardiac Resynchronization Therapy. Circulation. 2010;121(18):1985-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.910778.
- Kuznetsov VA, Malishevskii LM, Todossyuk VV, Soldatova AM. Association of left bundle branch block definitions with response to cardiac resynchronization therapy in patients with congestive heart failure. Kardiologiia. 2020;60(7):78-85. (In Russ.) Кузнецов В.А., Малишевский Л.М., Тодосийчук В.В., Солдатова А.М. Оценка взаимосвязи различных критериев блокады левой ножки пучка Гиса с ответом на сердечную ресинхронизирующую терапию при хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2020;60(7):78-85. doi:10.18087/cardio.2020.7.n785.
- van Stipdonk AMW, Hoogland R, ter Horst I, et al. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions. JACC: Clinical Electrophysiology. 2020;6(2):193-203. doi:10.1016/j.jacep.2019.10.009.
- Strauss DG, Selvester RH, Wagner GS. Defining Left Bundle Branch Block in the Era of Cardiac Resynchronization Therapy. The American Journal of Cardiology. 2011;107(6):927-34. doi:10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
- Jastrzębski M, Kukla P, Kisiel R, et al. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy. Annals of Non-invasive Electrocardiology. 2018;23(5):e12563. doi:10.1111/anec.12563.
- Tung R, Upadhyay GA. Defining Left Bundle Branch Block Patterns in Cardiac Resynchronization Therapy: A Return to His Bundle Recordings. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2020;9(1):28-33. doi:10.15420/aer.2019.12.
- Vassallo JA, Cassidy DM, Marchlinski FE, et al. Endocardial activation of left bundle branch block. Circulation. 1984 May;69(5):914-23. doi:10.1161/01.cir.69.5.914.
- Almer J, Zusterzeel R, Strauss DG, et al. Prevalence of manual Strauss LBBB criteria in patients diagnosed with the automated Glasgow LBBB criteria. Journal of Electrocardiology. 2015;48(4):558-64. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.01.008.
- Clark EN, Katibi I, Macfarlane PW. Automatic detection of end QRS notching or slurring. Journal of Electrocardiology. 2014;47(2):151-4. doi:10.1016/j.jelectrocard.2013.10.007.
- Padeletti L, Aimo A, Vishnevsky B, et al. The prognostic benefit of cardiac resynchronization therapy is greater in concordant vs. discordant left bundle branch block in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Europace. 2018;20(5):794-800. doi:10.1093/europace/euw446.
- Orlov VN. Guide to electrocardiography, Moscow: Medical informational agency. 2020. p. 560. (In Russ.) Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. Москва: Медицинское информационное агентство. 2020. с. 560. ISBN: 978-5-9986-0409-6.
- Auricchio A, Fantoni C, Regoli F, et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block. Circulation. 2004;109:1133-9.
- Giusti C, Cinotti G, Gelli G, et al. Il blocco di branca sinistro omofasico: significato clinico e criteri di valutazione [Homophasic left branch block: clinical significance and criteria of evaluation]. Cuore Circ. 1965;49(4):170-86.



Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска

Кошельская О. А., Журавлева О. А., Кологривова И. В., Марголис Н. Ю.

Цель. У пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией (АГ) (<140/90 мм рт.ст.) определить частоту выявления маркеров хронической болезни почек (ХБП), проанализировать потенциальные связи сниженной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² с клиническими данными и характером терапии; установить значимые детерминанты снижения СКФ у этой категории пациентов.

Материал и методы. В исследование включены 70 пациентов с АГ и уровнем офисного артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. в возрасте 64 (57; 68) года, 48,6% мужчин, из них 40 пациентов обследованы в рамках Российской многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. Офисное АД в группе составило 130 (120; 140)/80 (72; 82) мм рт.ст. Рассчитывали СКФ, определяли альбуминурию, проводили суточное мониторирование АД, ультразвуковое доплерографическое исследование почечного кровотока с расчетом резистивных индексов (РИ). Определяли содержание в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), интерлейкинов (ИЛ) 1 β , 6, 10 и показателей липидтранспортной функции крови.

Результаты. Маркеры ХБП были выявлены у 31,4% пациентов (в 27,1% — снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², в 12,9% — патологическая альбуминурия). Пациенты с наличием маркеров ХБП были старше, имели более высокие значения офисного систолического АД, ночного пульсового АД, более высокое содержание вЧСРБ в крови и уровней РИ на всем протяжении почечного кровотока, а также более низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности. При наличии маркеров ХБП чаще использовались блокаторы кальциевых каналов, антагонисты альдостероновых рецепторов и статины. Для определения детерминант снижения СКФ использовались результаты корреляционного анализа. В общей группе значения СКФ имели обратные корреляционные связи с возрастом ($R_s = -0,58$, $p < 0,0001$), РИ на уровне сегментарных внутрипочечных артерий ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$), содержанием в крови вЧСРБ ($R_s = -0,3998$, $p = 0,0007$), ИЛ-1 β ($R_s = -0,3139$, $p = 0,0086$), офисным АД и рядом показателей суточного профиля АД. При наличии маркеров ХБП определялась прямая ассоциация СКФ и ИЛ-10 ($R_s = 0,4293$, $p = 0,046$), в отсутствие таковых СКФ имела обратную корреляцию с содержанием ИЛ-1 β ($R_s = -0,3110$, $p = 0,0333$). Построена модель множественной линейной регрессии, включающая независимые детерминанты величины: возраст, содержание в крови вЧСРБ и значения РИ на уровне сегментарных внутрипочечных артерий.

Заключение. Среди пациентов с медикаментозно контролируемой АГ высокого сердечно-сосудистого риска выявлена значительная частота маркеров ХБП (31,4%). В сравнении с пациентами с сохранной функцией почек, при наличии маркеров ХБП имеют место более высокие уровни офисного систолического АД, ночного пульсового АД, содержания в крови вЧСРБ и значений интраартериальной резистивности. Установлены ассоциации между величиной СКФ и уровнями вЧСРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-10, что подтверждает патологическую роль воспалительных биомаркеров в формировании почечной дисфункции при АГ высокого сердечно-сосудистого риска. Возраст, повышенные уровни вЧСРБ крови и значений интраартериальной резистивности являются независимыми детерминантами снижения СКФ у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. Полученные данные

обосновывают необходимость раннего назначения у этой категории пациентов комбинированной антигипертензивной терапии с дополнительными нефро- и вазопротективными свойствами, а также с доказанной способностью ограничивать процессы хронического субклинического воспаления.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, биомаркеры воспаления, внутрипочечное сосудистое сопротивление.

Отношения и деятельность: нет.

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

Кошельская О.А.* — д.м.н., профессор, в.н.с., отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-6679-1269, Журавлева О.А. — к.м.н., н.с. отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0003-0106-6813, Кологривова И.В. — к.м.н., н.с., отделение функциональной и лабораторной диагностики, ORCID: 0000-0003-4537-0008, Марголис Н.Ю. — к.т.н., специалист по биомедицинской статистике отдела координации научной и образовательной деятельности, ORCID: 0000-0001-8890-9814.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): koshel@live.ru

А/Кр — отношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВПА — внутрипочечная артерия, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИЛ — интерлейкин, МПА — магистральная почечная артерия, ПАД — пульсовое артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РИ — резистивный индекс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРБ — С-реактивный белок, ССР — сердечно-сосудистый риск, СЭА — скорость суточной экскреции альбумина, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

Рукопись получена 19.08.2021

Рецензия получена 13.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Кошельская О.А., Журавлева О.А., Кологривова И.В., Марголис Н.Ю. Связь сниженной скорости клубочковой фильтрации с нарушениями ренальной гемодинамики и биомаркерами воспаления у пациентов с медикаментозно контролируемой артериальной гипертензией высокого сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4640. doi:10.15829/1560-4071-2021-4640

Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk

Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Kologrivova I. V., Margolis N. Yu.

Aim. To assess markers of chronic kidney disease (CKD) in patients with medically-controlled hypertension (HTN) (<140/90 mm Hg), as well as to analyze potential association

of decreased glomerular filtration rate (GFR) <60 ml/min/1,73 m² with clinical data and therapy; to establish significant determinants of GFR decrease in this category of patients.

Material and methods. The study included 70 patients with HTN and office blood pressure (BP) <140/90 mm Hg aged 64 (57; 68) years (men, 48,6%), of whom 40 patients were examined within the Russian multicenter CHRONOGRAPH program. Office BP was 130 (120; 140)/80 (72; 82) mm Hg. GFR and albuminuria were assessed. Twenty-four-hour BP monitoring and Doppler ultrasound of renal blood flow with estimation of resistance indices (RI) were performed. The content of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), interleukins (IL) 1 β , 6, 10 and lipid transport function parameters was determined.

Results. CKD markers were detected in 31,4% of patients (in 27,1% — a decrease in GFR <60 ml/min/1,73 m²; in 12,9% — pathological albuminuria). Patients with CKD markers were older, had higher office systolic BP and nocturnal pulse pressure, higher blood hsCRP and RI levels throughout the renal flow, and lower high-density lipoprotein cholesterol levels. In the presence of CKD markers, calcium channel blockers, aldosterone receptor antagonists and statins were used more often. The results of correlation analysis were used to determine the determinants of GFR decline. In the general group, GFR values had inverse correlations with age ($R_s = -0,58$, $p < 0,0001$), segmental intrarenal artery RI ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$), blood hsCRP ($R_s = -0,3998$, $p = 0,0007$), IL-1 β ($R_s = -0,3139$, $p = 0,0086$), office BP and some 24-hour BP parameters. In the presence of CKD markers, a direct association of GFR and IL-10 was determined ($R_s = 0,4293$, $p = 0,046$). In the absence of such markers, GFR had an inverse correlation with IL-1 β content ($R_s = -0,3110$, $p = 0,0333$). A multiple linear regression model included following independent determinants of GFR: age, blood hsCRP and RI in the segmental intrarenal arteries.

Conclusion. Among patients with medically-controlled HTN of high cardiovascular risk, a high prevalence of CKD markers was revealed (31,4%). Compared with patients with preserved renal function, in the presence of CKD markers, there were higher levels of office systolic BP, nocturnal pulse pressure, blood hsCRP, and intrarenal artery RI. Associations were established between GFR and the levels

of hsCRP, IL-1 β and IL-10, which confirms the pathological role of inflammatory biomarkers in developing renal dysfunction in high-risk HTN. Age, elevated blood hsCRP levels, and intrarenal artery RI are independent determinants of decreased GFR in patients with medically-controlled HTN of high and very high cardiovascular risk. The data obtained shows the need for early prescription of combination antihypertensive therapy with nephro- and vasoprotective effects in this category of patients, as well as with an ability to depress the chronic subclinical inflammation.

Keywords: chronic kidney disease, hypertension, inflammatory biomarkers, intrarenal vascular resistance.

Relationships and Activities: none.

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

Koshelskaya O. A. * ORCID: 0000-0002-6679-1269, Zhuravleva O. A. ORCID: 0000-0003-0106-6813, Kologrivova I. V. ORCID: 0000-0003-4537-0008, Margolis N. Yu. ORCID: 0000-0001-8890-9814.

*Corresponding author: koshel@live.ru

Received: 19.08.2021 **Revision Received:** 13.07.2021 **Accepted:** 20.07.2021

For citation: Koshelskaya O. A., Zhuravleva O. A., Kologrivova I. V., Margolis N. Yu. Association of decreased glomerular filtration rate with renal hemodynamic disorders and inflammatory biomarkers in patients with medically-controlled hypertension of high cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4640. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4640

Концепция хронической болезни почек (ХБП) впервые была сформулирована в 2002г экспертами группы KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [1] и к настоящему времени является общепринятой во всем мире. Хроническая болезнь почек перестала рассматриваться как чисто нефрологическая проблема: снижение функции почек ассоциировано с кратным увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений, являющихся наиболее частой причиной смерти у данных пациентов [1]. В качестве главных факторов риска (ФР) дисфункции почек рассматриваются артериальная гипертензия (АГ) и сахарный диабет (СД) [2, 3]. Общие ФР, взаимное негативное воздействие сердечно-сосудистых и почечных нарушений лежат в основе сложной патологической цепи, получившей название “кардиоренального континуума” [1-3].

В последние десятилетия разрабатываются и внедряются эффективные стратегии нефропротекции с целью предупреждения развития терминальной почечной недостаточности, однако главным остается принцип “лучше предотвратить, чем лечить”. До настоящего времени все еще недостаточное внимание уделяется предиктивной диагностике ХБП — выявлению самых ранних ее стадий и адекватной коррекции сосудистых и ренальных нарушений, в результате чего время, когда терапия наиболее эффективна, может быть упущено.

Важной и до сих пор нерешенной задачей является поиск предикторов снижения скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ), поскольку непротеинурический фенотип ХБП у пациентов с АГ и СД за последние десятилетия становится доминирующим клиническим вариантом почечной дисфункции [4]. Рост индексов интрааренальной резистивности рассматривается как один из ранних маркеров поражения почек и возможный предиктор прогрессирования ХБП, однако клинические и прогностические аспекты оценки внутривисцерального сосудистого сопротивления до сих пор изучены недостаточно, а оценка ренальной гемодинамики и поиск предикторов прогрессирования ХБП не входили в задачи Российских многоцентровых программ [5-9]. В патогенезе кардиоренального континуума одним из ключевых звеньев является хроническое субклиническое воспаление [1, 2, 10], а повышенные сывороточные уровни воспалительных биомаркеров связаны с более быстрым снижением СКФ [10], что подтверждает важность их определения для верификации ХБП и оценки ее прогноза. До настоящего времени не существует данных о том, какие именно показатели являются значимыми детерминантами нарушений функции почек у пациентов с медикаментозной контролируемой АГ высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), тогда как решение этого вопроса могло бы дать важные сведения, направленные на совершенствование медикаментозной терапии этой категории пациентов с целью замедления развития и прогрессирования ХБП.

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов (n=70)

Показатель	
Возраст, годы	64 (57; 68)
Мужчины, n (%)	34 (48,6)
Доля пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%)	50 (71,4)
Доля пациентов с СД 2 типа, n (%)	38 (54,3)
Индекс массы тела, кг/м ²	30,1 (27,9; 32,8)
Длительность АГ, годы	15,0 (5,0; 20,0)
Длительность ишемической болезни сердца, годы	3,0 (2,0; 7,0)
Длительность СД 2 типа, годы	8,0 (5,0; 12,0)
Офисное артериальное давление, мм рт.ст.	130 (120; 140)/80 (72; 82)
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м ²	67,5 (59; 85)
ХС ЛНП, ммоль/л	3,06 (2,44; 3,82)
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 (0,94; 1,34)
Триглицериды, ммоль/л	1,48 (1,17; 1,93)
Высокочувствительный С-реактивный белок, мг/л	2,88 (1,49; 6,15)
Доля пациентов на медикаментозном лечении:	
иАПФ, %	44,3
Блокаторы АРАII, %	38,6
Бета-адреноблокаторы, %	55,7
Блокаторы кальциевых каналов, %	37,1
Диуретики, %	48,6
Статины, %	57,1
Сахароснижающая терапия (пациенты с СД), %	94,7

Примечание: значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q₁; Q₃) или абсолютного числа больных (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, СД — сахарный диабет, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, АРАII — антагонисты рецепторов к ангиотензину II.

Цель исследования: у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ определить частоту выявления маркеров ХБП, проанализировать потенциальные связи сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м² с клиническими данными и характером терапии; установить значимые детерминанты снижения СКФ у этой категории пациентов.

Материал и методы

Наше исследование было проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Включены 70 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ и уровнем офисного артериального давления (АД) <140/90 мм рт.ст. в возрасте 64 (57; 68) года (48,6% мужчин). Среди них 40 больных были участниками неинтервенционной наблюдательной открытой многоцентровой программы ХРОНОГРАФ. В таблице 1 представлена клиническая характеристика обследованных пациентов.

В исследование не включались пациенты с симптоматической АГ, перенесшие инфаркт миокарда или острое нарушение мозгового кровообращения

в предшествующие 6 мес., страдающие сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, имеющие выраженную сопутствующую патологию, не подписавшие согласие на участие в исследовании. Все больные получали необходимую кардиоактивную и липидснижающую терапию, медианные значения офисного АД приближались к целевым уровням: 130 (120; 140)/80 (72; 82) мм рт.ст. Пациенты с СД 2 типа находились на регулярной сахароснижающей терапии, назначенной ранее эндокринологом.

Рассчитывали СКФ в соответствии с уровнем креатинина в сыворотке крови, определяли отношение альбумин/креатинин (А/Кр) в утренней порции мочи (n=40) у участников программы ХРОНОГРАФ или скорость суточной экскреции альбумина (СЭА) у остальных больных. У всех пациентов проводили суточное мониторирование АД (СМАД), ультразвуковое доплеровское исследование кровотока на уровне магистральных почечных (МПА) и внутрипочечных артерий (ВПА) с расчетом резистивных индексов (РИ). Определяли содержание в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) (вЧСРБ), интерлейкинов (ИЛ) 1β, 6, 10, и показателей липидного спектра.

СМАД проводили с использованием неинвазивной портативной системы “SpaceLabs Medical” 90207 (США). В течение суток, в дневные и ночные часы

анализировали средние значения и нагрузку систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД), средние значения пульсового АД (ПАД).

Ультразвуковое сканирование почечного кровотока выполняли на ультразвуковой диагностической системе “Philips iE33 xMATRIX” (США) с использованием конвексного монокристаллического датчика 5-1 МГц по общепринятой методике. На уровне МПА, сегментарных и дуговых ВПА с обеих сторон определяли максимальную систолическую и конечно-диастолическую скорости кровотока, рассчитывали РИ для каждого из уровней внутривисцерального кровотока по формуле: $РИ = (V_{max} - V_{min}) / V_{max}$.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли содержание вЧСРБ (Biomerica, Германия), ИЛ 1 β , 6, 10 (Вектор-БЕСТ, Россия). Для исследования липидного спектра крови использовали наборы ЗАО “Диакон-ДС” (Россия).

Стадии ХБП оценивались в соответствии с существующими в настоящее время рекомендациями [11]. В общей группе пациентов значения СКФ составляли 67,5 (59; 85) мл/мин/1,73 м², А/Кр — 5,4 (2,5; 11,0) мг/г и СЭА 12,9 (8,15; 17,1) мг/сут.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10.0 и SPSS 11.5. Для статистического описания количественных показателей с распределением, отличным от нормального, использовались медиана (Me) и межквартильный интервал (Q₁; Q₃). Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными частотами. Сравнение количественных признаков проводили по критерию Манна-Уитни. Для графического представления взаимосвязей между исследуемыми переменными использовались диаграммы рассея-

ния. Корреляционные взаимосвязи показателей исследовались с помощью коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Была построена модель множественной линейной регрессии для зависимой переменной СКФ. Нормальность остатков в модели линейной регрессии проверялась по критерию Шапиро-Уилка. Критический уровень значимости был выбран равным 0,05.

Результаты

В общей группе медианные значения АД составляли 123 (117; 132,5)/73 (68; 79) мм рт.ст. в дневное время и 117,5 (108; 124)/ 66 (60; 73) мм рт.ст. в ночной период, что соответствует хорошо контролируемой в течение суток АГ. Тем не менее маркеры ХБП (снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м² и/или А/Кр >30 мг/г и/или СЭА >30 мг/сут.) были выявлены у 31,4% включенных пациентов: в 27,1% случаев определялось снижение СКФ <60 мл/мин/1,73 м², а в 12,9% — патологическая альбуминурия. Среди обследо-

Таблица 2

Распределение пациентов в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии в общей группе пациентов

Категория СКФ	A1	A2	A3
C1	10 (16,1%)	1 (1,6%)	0
C2	32 (51,6%)	2 (3,2%)	0
C3a	10 (16,1%)	3 (4,8%)	0
C3b	1 (1,6%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)
C4	0	1 (1,6%)	0
C5	0	0	0

Сокращения: А — альбуминурия, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 3

Клинические данные пациентов с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП

Показатель	Наличие маркеров ХБП (n=23)	Маркеры ХБП не выявлены (n=47)	p
Возраст, лет	66 (62; 75)	63 (53; 67)	0,0044
Мужчины, n (%)	11 (47,8)	23 (48,9)	нд
Индекс массы тела, кг/м ²	31,0 (28,5; 35,1)	30,0 (27,2; 32,4)	0,066
Длительность АГ, годы	20 (10; 30)	10 (5; 20)	0,0025
Пациенты с СД 2 типа, n (%)	16 (69,6)	22 (46,8)	0,0726
ХС ЛНП, ммоль/л	2,88 (2,23; 3,56)	3,14 (2,44; 4,12)	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 (0,85; 1,23)	1,2 (0,98; 1,47)	0,0264
Офис САД, мм рт.ст.	132 (126; 140)	128 (120; 138)	0,0373
Офис ДАД, мм рт.ст.	80 (74; 84)	80 (70; 80)	нд
ПАД-день, мм рт.ст.	53 (47; 59)	49 (44; 56)	нд
ПАД-ночь, мм рт.ст.	54 (49; 63)	50 (42; 56)	0,050
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	53 (42; 59)	73 (66; 89)	<0,0001

Примечание: значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q₁; Q₃) или абсолютного числа больных (%).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ПАД — пульсовое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

Таблица 4

**Сравнение фоновой терапии пациентов с АГ высокого
и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП**

Показатель	Наличие маркеров ХБП (n=23)	Маркеры ХБП не выявлены (n=47)	p
иАПФ, n (%)	12 (52,2)	19 (40,4)	нд
Сартаны, n (%)	10 (43,5)	18 (38,3)	нд
Бета-адреноблокаторы и антиаритмические препараты, n (%)	15 (65,2)	27 (57,4)	нд
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	13 (56,5)	13 (27,7)	0,0189
Диуретики:			
Тиазидоподобные/тиазидные, n (%)	11 (47,8)	14 (29,8)	нд
Петлевые, n (%)	5 (21,7)	4 (8,5)	нд
Антагонисты рецепторов альдостерона, n (%)	4 (17,4)	1 (2,1)	0,0199
Моксонидин, n (%)	2 (8,7)	-	нд
Антикоагулянты, n (%)	4 (17,4)	4 (8,5)	нд
Дезагреганты, n (%)	16 (69,6)	32 (68,1)	нд
Статины, n (%)	17 (73,9)	22 (46,8)	0,032
Пероральные сахароснижающие препараты, n (%)	16 (69,6)	23 (48,9)	нд
Инсулиноterapia, n (%)	4 (17,4)	3 (6,4)	нд

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 5

**Уровни показателей липидного спектра, вчСРБ и интерлейкинов в сыворотке крови пациентов
с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП**

Показатель	Наличие маркеров ХБП (n=23)	Маркеры ХБП не выявлены (n=47)	p
ХС ЛНП, ммоль/л	2,88 (2,23; 3,56)	3,14 (2,44; 4,12)	нд
ХС ЛВП, ммоль/л	1,06 (0,85; 1,23)	1,2 (0,98; 1,47)	0,0264
вчСРБ, мг/л	5,37 (2,14; 11,40)	2,52 (1,41; 4,13)	0,050
ИЛ-1β, пг/мл	2,16 (0,75; 25,30)	2,28 (1,24; 3,17)	нд
ИЛ-6, пг/мл	2,56 (1,68; 3,36)	1,62 (1,07; 2,55)	0,0066
ИЛ-10, пг/мл	3,74 (1,86; 6,18)	3,97 (2,7; 5,44)	нд

Примечание: значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q₁; Q₃).

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИЛ — интерлейкин, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности.

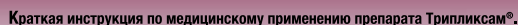
ных пациентов были выявлены следующие варианты маркеров ХБП: С3аА1, С3аА2, С3бА1 и С2А2. В таблице 2 представлены данные о распределении пациентов в зависимости от уровня СКФ и альбуминурии в общей группе.

Мы сравнили клинико-лабораторные данные, характер терапии и состояние внутрисердечного кровотока в группах пациентов в зависимости от наличия у них маркеров ХБП. Обнаружено, что пациенты с наличием маркеров ХБП были старше, имели более продолжительный анамнез АГ и более высокие значения офисного САД, чем у пациентов с нормальной СКФ (табл. 3). При наличии маркеров ХБП имели место несколько более высокие значения ПАД в ночные часы (при пограничном уровне значимости $p=0,05$), тогда как другие показатели суточного профиля АД между группами не различались. Обращает внимание, что у пациентов с документированными маркерами ХБП чаще использовались спиронолак-

тон, блокаторы кальциевых каналов и статины, а частота применения других классов кардиоактивных и сахароснижающих препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны, тиазидные/тиазидоподобные диуретики и бета-адреноблокаторы, не различалась (табл. 4). Среднее число антигипертензивных препаратов в схеме лечения между группами значимо не различалось и составило у пациентов с маркерами ХБП 3,2, у пациентов без таковых — 2.

Содержание антиатерогенной фракции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП) в сыворотке крови было более низким у больных с документированными маркерами ХБП в сравнении с пациентами с их отсутствием — 1,06 (0,85; 1,23) и 1,2 (0,98; 1,47) ммоль/л, соответственно ($p=0,026$). Кроме того, при наличии маркеров ХБП содержание в крови вчСРБ было значимо выше: 5,37 (2,14; 11,4) vs 2,52 (1,41; 4,13) мг/л у пациентов без ХБП ($p=0,05$) (табл. 5).

ЕДИНСТВО -Х КОМПОНЕНТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АГ

[illegible]

*Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата

Таблица 6

**Допплерографические показатели почечного кровотока у пациентов
с АГ высокого и очень высокого ССР в зависимости от наличия маркеров ХБП**

Показатели	МПА		Сегментарные ВПА		Дуговые ВПА	
	Маркеры ХБП не выявлены (n=48)	Наличие маркеров ХБП (n=22)	Маркеры ХБП не выявлены (n=48)	Наличие маркеров ХБП (n=22)	Маркеры ХБП не выявлены (n=48)	Наличие маркеров ХБП (n=22)
МСС _{лев} , см/с	60,9 (47,5; 72,4)	50,1 (44,5; 61,1)	39,9 (31,5; 52,2)	32,3 (27,9; 39,2)	20,9 (17,9; 25,9)	19,6 (15,6; 25,7)
МДС _{лев} , см/с	18,5 (14,7; 22,4)	12,9 (10,7; 17,8)*	11,6 (9,5; 16,6)	9,3 (7,0; 11,7)*	7,1 (6,1; 8,7)	6,7 (5,9; 7,7)
РИ _{лев} , у.е.	0,72 (0,69; 0,75)	0,76 (0,69; 0,81)*	0,70 (0,66; 0,74)	0,76 (0,70; 0,78)*	0,67 (0,64; 0,70)	0,71 (0,65; 0,74)*

Примечание: значения представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Q₁; Q₃); * — p<0,05.

Сокращения: ВПА — внутрипочечные артерии, лев — доплерографические показатели почечного кровотока в левой почке, МДС — минимальная диастолическая скорость, МПА — магистральная почечная артерия, МСС — максимальная систолическая скорость, РИ — резистивный индекс, ХБП — хроническая болезнь почек.

В случае регистрации маркеров ХБП сосудистое сопротивление на всем протяжении почечного кровотока было значимо выше, чем у пациентов с АГ, у которых маркеры ХБП не определялись (табл. 6).

В общей группе пациентов значения СКФ демонстрировали обратные корреляционные взаимосвязи с возрастом ($R_s = -0,58$, $p < 0,0001$), РИ на уровне сегментарных ВПА ($R_s = -0,4232$, $p = 0,0005$), содержанием в крови вЧСРБ ($R_s = -0,3998$, $p = 0,0007$), ПАД-ночь ($R_s = -0,39$, $p = 0,0011$), САД-ночь ($R_s = -0,36$, $p = 0,0028$), ПАД-день ($R_s = -0,32$, $p = 0,0081$), длительностью АГ ($R_s = -0,32$, $p = 0,0063$), уровнем в крови ИЛ-1β ($R_s = -0,3139$, $p = 0,0086$), офисным САД ($R_s = -0,31$, $p = 0,0085$), офисным ДАД ($R_s = -0,27$, $p = 0,0248$) и САД-день ($R_s = -0,25$, $p = 0,0384$), тогда как взаимосвязей между интрааренальной резистивностью и альбуминурией не определялось.

Обращает внимание, что у пациентов с нормальной функцией почек значения СКФ имели обратные корреляции с уровнями САД-ночь ($R_s = -0,3527$, $p = 0,0175$), в течение суток ($R_s = -0,3123$, $p = 0,0367$), величинами ПАД за все исследуемые периоды: для ПАД-ночь ($R_s = -0,3676$, $p = 0,013$), ПАД-24ч ($R_s = -0,3193$, $p = 0,0325$) и ПАД-день ($R_s = -0,3029$, $p = 0,0491$), а у пациентов с наличием маркеров ХБП ассоциаций СКФ с параметрами суточного профиля АД не определялось. Кроме того, если в группе пациентов с наличием маркеров ХБП выявлялась прямая корреляционная взаимосвязь между СКФ и уровнем ИЛ-10 ($R_s = 0,4293$, $p = 0,046$), то у пациентов с сохранной функцией почек СКФ была обратным образом взаимосвязана с содержанием ИЛ-1β ($R_s = -0,3110$, $p = 0,0333$), что отражает существование ассоциаций между функциональным состоянием почек и особенностями регуляции цитокинового профиля при развитии хронического субклинического воспаления у пациентов с АГ высокого ССР.

На основе результатов корреляционного анализа были определены независимые предикторы снижения СКФ: возраст, уровень СРБ и величина РИ на уровне сегментарных ВПА, статистически значимо

влияющие на изменение СКФ у больных с АГ, которые вошли в качестве независимых переменных в модель линейной регрессии:

$$\text{СКФ} = 163,68 - 0,41 \times \text{возраст} - 0,23 \times \text{вЧСРБ} - 0,14 \times \text{РИ}_{\text{сегм ВПА}}$$

Уровень значимости модели в целом — $p < 0,00001$, скорректированный коэффициент детерминации $R^2 = 0,614$. Проведенный анализ остатков модели показал их нормальность.

Обсуждение

В настоящее время в Российской Федерации проведены две крупные программы по оценке распространенности ХБП у пациентов с АГ из разных регионов страны [5, 6]. В 2015г завершено исследование ЭССЕ РФ, где снижение СКФ было выявлено у 76,8% женщин и 23,2% мужчин работоспособного возраста ($47,1 \pm 11,6$ лет), границей нормы считался уровень СКФ 90 мл/мин/1,73 м² [5]. Позже проведена неинтервенционная наблюдательная открытая многоцентровая программа ХРОНОГРАФ, включившая в себя 1600 пациентов с медикаментозно контролируемой АГ [6]. Более половины пациентов, включенных в настоящее исследование, являлись участниками этой программы. В нашем исследовании у пациентов с хорошо контролируемой медикаментозно АГ высокого и очень высокого ССР маркеры ХБП по СКФ и альбуминурии были выявлены почти у трети пациентов (31,4%), тогда как во всей когорте больных программы ХРОНОГРАФ — в 49,4% случаев. Данный факт связан с различиями клинических характеристик включенных пациентов, степени контроля АД и частоты встречаемости патологической альбуминурии: 12,9% vs 32,6% в собственном исследовании и многоцентровой программе, соответственно. Наши данные подтверждают доминирование среди пациентов с факторами ССР и клинически выраженным атеросклерозом протеинурического фенотипа ХБП [4], который, в свою очередь, тесно ассоциирован с ухудшением их сердечно-сосудистого прогноза.

Прямая связь распространенности маркеров ХБП с возрастом и длительностью течения АГ убедительно доказана [2, 3, 12]. Старение организма является важным немодифицируемым ФР развития ХБП, что, в свою очередь, обусловлено накоплением с годами модифицируемых ФР. Прогрессирование нефросклероза при длительном анамнезе АГ значимо повышает частоту выявления дебюта почечной дисфункции.

Более низкий уровень антиатерогенного ХС ЛВП при наличии маркеров ХБП является проявлением так называемого “дислипидемического фенотипа” у данной когорты пациентов [13]. Описаны количественные и качественные изменения показателей липидтранспортной функции крови у пациентов с ХБП, включающие снижение содержания аполипопротеина А1, нарушение структуры фосфолипидов, что приводит к тому, что ХС ЛВП теряет защитные противовоспалительные и вазопротективные свойства [13].

Повышенное содержание вЧСРБ в сыворотке пациентов с ХБП отражает активность хронического субклинического воспаления, патогенетически связывающего кардиоваскулярную и почечную дисфункцию. Сообщается о том, что уровни вЧСРБ имеют прямую взаимосвязь с риском развития острой почечной недостаточности и прогрессирования ХБП [10]. Наши данные установили существование у пациентов с АГ высокого ССР взаимосвязей между функциональным состоянием почек и особенностями регуляции цитокинового профиля на фоне развития хронического субклинического воспаления. Так, при наличии маркеров ХБП величина СКФ имела прямую ассоциацию с уровнем противовоспалительного цитокина ИЛ-10, тогда как у пациентов с сохранной функцией почек между значениями СКФ и концентрацией ИЛ-1 β , обладающего провоспалительным действием, была обнаружена обратная взаимосвязь. Это наше наблюдение демонстрирует важность сохранения у пациентов с АГ баланса выработки цитокинов с провоспалительными и противовоспалительными свойствами. Показано, что ИЛ-10 продуцируется клетками мезангия и является их аутокринным фактором роста [14], а его дефицит ассоциируется с более выраженным почечным фиброзом и увеличением экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов [15]. ИЛ-1 β , напротив, представляет собой индуцибельный провоспалительный цитокин, основные эффекты которого заключаются в инициации системного воспаления путем активации продукции белков острой фазы, в т.ч. и СРБ, в печени и мобилизации провоспалительных лейкоцитов в костном мозге и непосредственно в почках [16]. Имеются данные об увеличении содержания ИЛ-1 β у пациентов с ХБП [17], в то время как его ингибирование с помощью моноклональных антител

(канакинумаб) уменьшало частоту возникновения основных сердечно-сосудистых событий среди пациентов с ХБП и атеросклерозом [18].

Повышение внутривисцерального сосудистого сопротивления рассматривается как ранний и высокоинформативный маркер сосудистого и почечного поражения при АГ, а также как важный предиктор ухудшения функции почек у пациентов с АГ, СД, атеросклерозом [7-9]. Недавно у пациентов с резистентной АГ продемонстрирована связь повышенных уровней индексов интрависцеральной резистивности не только со снижением СКФ, но и с нарушениями процессов деградации внеклеточного матрикса клубочков и тубулоинтерстиция в почках [19]. Наши результаты также подтвердили наличие обратной корреляционной взаимосвязи СКФ с индексами интрависцеральной резистивности, а также то, что наиболее высокие их значения имели место у пациентов с маркерами ХБП. Отсутствие ассоциации индексов внутривисцерального сосудистого сопротивления с альбуминурией по данным нашего исследования может косвенно отражать более важное значение оценки степени интрависцеральной резистивности у пациентов с кардиоваскулярной патологией в сравнении с лицами с первичной патологией почек.

В настоящем исследовании частота использования иАПФ, сартанов, бета-блокаторов, тиазидоподобных/тиазидных и петлевых диуретиков, а также количество антигипертензивных препаратов в комбинации в зависимости от наличия или отсутствия маркеров ХБП значимо не различались. Более частое использование блокаторов кальциевых каналов и антагонистов альдостероновых рецепторов у пациентов с подтвержденными маркерами ХБП, по-видимому, отражает необходимость коррекции у них исходно более высокой степени АГ. Хотя в наше исследование включались только пациенты с медикаментозной контролируемой АГ (<140/90 мм рт.ст.), при наличии документированных маркеров ХБП имели место более высокие уровни офисного САД: 132 (126; 140) мм рт.ст. vs 128 (120; 138) мм рт.ст. у пациентов с сохранной функцией почек, у которых среднесуточные уровни САД и ПАД за все исследуемые периоды были обратно взаимосвязаны с величиной СКФ. Эти результаты подтверждают обоснованность рекомендаций экспертов о целесообразности достижения целевого уровня САД <130 мм рт.ст. у пациентов с АГ моложе 65 лет и при условии хорошей переносимости [20]. Хорошо известно, что уровень АД имеет непосредственное влияние на темпы снижения СКФ: при его значениях 130/80 мм рт.ст. снижение СКФ составляет 2 мл/мин/год, а при 140/90 мм рт.ст. — 8 мл/мин/год [21].

Несмотря на отсутствие различий средних дневных уровней АД (по данным СМАД) у пациентов с наличием и отсутствием маркеров ХБП, при объек-

тивизации сниженной СКФ и патологической альбуминурии имела место неполная коррекция АГ в ночные часы, о чем свидетельствовал более высокий уровень ночного ПАД. Согласно результатам крупного метаанализа, средний уровень ночного АД является маркером поражения органов-мишеней и значимым предиктором прогрессирования ренальной дисфункции и развития почечных осложнений [22]. Ранее мы продемонстрировали, что повышенные значения ночного уровня ПАД имеют тесную связь с ухудшением кровоснабжения почек в виде патологически высокого уровня индексов интратенальной резистивности у больных с АГ и СД [23].

Полученные нами данные показывают, что у пациентов с медикаментозно контролируемой АГ независимыми детерминантами снижения СКФ являются возраст, повышенное содержание вЧСРБ в крови и высокие значения индексов интратенальной резистивности. Наши результаты обосновывают необходимость использования таких схем и комбинаций антигипертензивных препаратов, которые могли бы обеспечить не только достижение целевых уровней АД, но также обладали бы дополнительными, независимыми от снижения АД защитными эффектами, а именно ренопротективным воздействием и способностью ограничивать процессы хронического субклинического воспаления.

Как известно, центральную роль в развитии АГ и ренальной дисфункции играет хроническая гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и увеличение продукции ангиотензина II, обладающего провоспалительными эффектами с последующей инфильтрацией почек иммунными клетками и усилением секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухолей- α [24, 25]. Показано, что повышенные сывороточные уровни воспалительных биомаркеров связаны со значимо более быстрым снижением СКФ после поправки на известные ФР [10], тогда как фармакологическая блокада РААС, помимо непосредственно антигипертензивного действия, индуцирует вазо- и ренопротекторные эффекты, замедляет развитие и прогрессию ХБП [26], что, по крайней мере, частично, опосредовано ограничением процессов хронического субклинического воспаления [24, 25, 27].

Современные схемы комбинированной антигипертензивной терапии, основанные на иАПФ периндоприле, обладают благоприятным плеiotропным эффектом в отношении эндотелиальной дисфункции и почечных нарушений, которые нельзя объяснить лишь более выраженным снижением АД [28, 29]. Одним из таких эффектов является способность периндоприла подавлять факторы хронического субклинического воспаления (ИЛ-6 и вЧСРБ) и повышать уровень противовоспалительного ИЛ-10, документированная также у пациентов с АГ и СД [30].

Комбинация периндоприла с индапамидом может оказывать синергичные противовоспалительные эффекты. Так, в эксперименте показано, что, в отличие от гидрохлоротиазида, индапамид, участвуя в регуляции метаболизма полиненасыщенных жирных кислот в почках, может способствовать ограничению в них активности процессов воспаления и окислительного стресса [31]. Не исключено, что эти именно эффекты, хотя бы частично, способны объяснить результаты исследования Wang S, et al. (2017), которые продемонстрировали преимущества индапамида перед гидрохлоротиазидом в коррекции поражений почечных канальцев и повышенных индексов интратенальной резистивности при их включении в схему лечения пациентов с недостаточно контролируемой АГ на фоне приема блокаторов РААС [32]. Фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (Нолипрел А/Форте/Би-Форте) обеспечивает выраженный антигипертензивный эффект, в т.ч. у пациентов с недостаточным снижением АД в ночные часы [33], обладает антипротеинурической активностью, выходящей за рамки контроля АД [34], обеспечивает коррекцию микрососудистых поражений почек [35] и имеет доказательную базу улучшения сердечно-сосудистого и почечного прогноза пациентов с АГ и СД типа 2 [36].

Трехкомпонентная комбинация, основанная на периндоприле, индапамиде и амлодипине (Трипликсам), обеспечивает не только достижение и поддержание в течение длительного времени целевого контроля АД, но и может оказывать дополнительный органопротективный эффект, опосредуемый коррекцией нарушений, вовлеченных в патогенез сосудистых поражений, включая эндотелиальную дисфункцию, снижение уровня оксида азота и ограничение субклинического воспаления [37–39]. Комбинированное лечение иАПФ/блокаторами кальциевых каналов более значительно, чем монотерапия этими препаратами, снижает экскрецию альбумина [40] и ограничивает процессы хронического воспаления [41]. Установлено, что под влиянием полугодовой терапии комбинацией периндоприла и амлодипина у пациентов с АГ и умеренно сниженной СКФ достигались благоприятные сдвиги эндотелий-зависимой вазодилатации, суточного ритма АД, улучшение показателей ренальной гемодинамики и функции почек в виде значимого снижения исходно повышенных значений индексов ренальной резистивности и возрастания СКФ [42].

В проведенном ранее собственном рандомизированном исследовании по сравнению трех режимов комбинированной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СД, имеющих сохранную функцию почек, было установлено, что только назначение комбинации периндоприла с индапамидом ретард и амлодипином (третий препарат назначался у 1/3 пациентов) сопровождалось благоприятными

метаболическими сдвигами и статистически значимой коррекцией исходных нарушений ренальной гемодинамики и циркадного профиля АД [43]. Следует заметить, что достигающееся под действием комбинированной антигипертензивной терапии ограничение активности хронического субклинического воспаления оказывает потенцирующее воздействие и на противовоспалительный эффект статинов за счет модуляции клеточных ответов, включая активацию пути Rho [44].

Ограничениями нашего исследования являются его одномоментный дизайн и относительно небольшое количество участников, что не позволило изучить гендерные особенности взаимосвязей между величиной СКФ, уровнями биомаркеров воспаления, состоянием суточного профиля АД и ренальной гемодинамики. Целесообразно проведение проспективных исследований, направленных на поиск оптимальных схем медикаментозной коррекции провоспалительного статуса пациентов с АГ высокого ССР при наличии почечной дисфункции.

Заключение

Среди пациентов с хорошо контролируемой в течение суток АГ высокого ССР выявлена высокая

частота маркеров ХБП (31,4%). В сравнении с пациентами с сохранной функцией почек, при наличии маркеров ХБП имеют место более высокие уровни офисного САД, ночного ПАД, содержания в крови вчСРБ и значений интрааренальной резистивности, а также более низкие уровни ХС ЛВП. Установлены ассоциации между величиной СКФ и уровнями вчСРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-10, что подтверждает патологическую роль воспалительных биомаркеров в формировании почечной дисфункции при АГ высокого ССР. Возраст, повышенные уровни вчСРБ крови и значений интрааренальной резистивности являются независимыми детерминантами снижения СКФ у пациентов с медикаментозной контролируемой АГ высокого и очень высокого ССР. Полученные данные обосновывают необходимость раннего назначения у этой категории пациентов комбинированной антигипертензивной терапии с дополнительными нефро- и вазопротективными свойствами, а также с доказанной способностью ограничивать процессы хронического субклинического воспаления.

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

Литература/References

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
2. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(11):e3013. doi:10.1097/MD.0000000000003013.
3. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895.
4. Halimi J.-M. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients. *Diabetes&Metabolism.* 2012;38:291-7. doi:10.1016/j.diabet.2012.04.001.
5. Oschepkova EV, Dolgusheva YA, Zhernakova YV, et al. The prevalence of renal dysfunction in arterial hypertension (according to the epidemiological study of ESSE-RF). *Systemic hypertension.* 2015;12(3):19-24. (In Russ.) Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А., Жернакова Ю.В. и др. Распространенность нарушения функции почек при артериальной гипертензии (по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Системные гипертензии.* 2015;12(3):19-24. doi:10.26442/2075-082X_12.3.19-24.
6. Kobalava ZhD, Villevalde SV, Borovkova NY. Prevalence of Markers of Chronic Kidney Disease in Patients With Arterial Hypertension: Results of Epidemiological Study CHRONOGRAF. *Cardiology.* 2017;57(10):39-44. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Боровкова Н.Ю. и др. от имени исследователей программы ХРОНОГРАФ. Распространенность маркеров хронической болезни почек у пациентов с артериальной гипертензией: результаты эпидемиологического исследования ХРОНОГРАФ. *Кардиология.* 2017;57(10):39-44. doi:10.18087/cardio.2017.10.10041.
7. Doi Y, Iwashima Y, Yoshihara F, et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension. *Hypertension.* 2012;60:770-7. doi:10.1161/hypertensionaha.112.196717.
8. Calabia J, Torquet P, Garcia I, et al. The Relationship Between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation. *The Journal of Clinical Hypertension.* 2014;16(3):186-91. doi:10.1111/jch.12248.
9. Kawai T, Kamide K, Onishi M, et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of vascular damage in patients with risks of atherosclerosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:3256-62. doi:10.1093/ndt/gfr054.
10. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, et al. and the CRIC Study Investigators. Inflammation and Progression of CKD: The CRIC Study. *CJASN.* 2016;11(9):1546-56. doi:10.2215/CJN.13121215.
11. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.
12. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M, et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. *Am J Kidney Dis.* 2016;67(1):89-97. doi:10.1053/j.ajkd.2015.08.027.
13. Dincer N, Dagal T, Afsar B, et al. The effect of chronic kidney disease on lipid metabolism. *International Urology and Nephrology.* 2018;51:265-77. doi:10.1007/s11255-018-2047-y.
14. Sinuani I, Beberashvili I, Averbukh Z, et al. Role of IL-10 in the progression of kidney disease. *World J Transplant.* 2013;3(4):91-8. doi:10.5500/wjt.v3.i4.91.
15. Jin Y, Liu R, Xie J, et al. Interleukin-10 deficiency aggravates kidney inflammation and fibrosis in the unilateral ureteral obstruction mouse model. *Lab Invest.* 2013;93:801-11. doi:10.1038/labinvest.2013.64.
16. Anders HJ. Of Inflammasomes and Alarmins: IL-1 β and IL-1 α in Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(9):2564-75. doi:10.1681/ASN.2016020177.
17. Tinti F, Lai S, Noce A, et al. Chronic Kidney Disease as a Systemic Inflammatory Syndrome: Update on Mechanisms Involved and Potential Treatment. *Life (Basel).* 2021;11(5):419. doi:10.3390/life11050419.
18. Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ, et al. Inhibition of Interleukin-1 β by Canakinumab and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(21):2405-14. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.490.
19. Falkovskaya AY, MordovinVF, Pekarskiy SE, et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. *Arterial Hypertension.* 2019;25(1):34-45. (In Russ.) Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. и др. Система матриксных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек. *Артериальная гипертензия.* 2019;25(1):34-45. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *JHypertens.* 2018;36(10):1953-2041.
21. Chang AR, Löser M, Malhotra R, Appel LJ. Blood Pressure Goals in Patients With CKD: A Review of Evidence and Guidelines. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2019;14(1):161-9. doi:10.2215/CJN.07440618.

22. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, et al. Comparative prognostic role of nighttime blood pressure and nondipping profile on renal outcomes. *Am J Nephrol*. 2011;33:277-88. doi:10.1159/000324697.
23. Zhuravleva OA, Vinnitskaya IV, Koshelskaya OA. Intrarenal vascular resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus: relation to the level of arterial blood pressure and value of glomerular filtration rate. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(1):17-21. (In Russ.) Журавлева О.А., Винницкая И.В., Кошельская О.А. Внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2016;31(1):17-21. doi:10.29001/2073-8552-2016-31-1-17-21.
24. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, et al. Inflammation and angiotensin II. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:881-900. doi:10.1016/s1357-2725(02)00271-6.
25. Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M, et al. Renal and vascular hypertension-induced inflammation: role of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2006;15(2):159-66. doi:10.1097/01.mnh.0000203190.34643.d4.
26. Ripley E. Complementary effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in slowing the progression of chronic kidney disease. *Am Heart J*. 2009;157(6 Suppl):S7-S16. doi:10.1016/j.ahj.2009.04.008.
27. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: New roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2:247-57. doi:10.1002/emmm.201000080.
28. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int*. 2005;67:799-812. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00145.x
29. Ferrari R, Pasanisi G, Notarstefano P, et al. Specific Properties and Effect of Perindopril in Controlling the Renin-Angiotensin System *American Journal of Hypertension*. 2005;18(S5):142S-154S. doi:10.1016/j.amjhyper.2005.05.037.
30. Zvereva TN, Cherniavskaya EI, Barbarash OL. Effect of perindopril on the processes of subclinical inflammation in patients with arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Cardiology*. 2013;53(4):19-24. (In Russ.) Зверева Т.Н., Чернявская Е.Ю., Барбараш О.Л. Влияние периндоприла на процессы субклинического воспаления у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа. *Кардиология*. 2013;53(4):19-24.
31. Ma F, Lin F, Chen C, et al. Indapamide Lowers Blood Pressure by Increasing Production of Eicosanoids in the Kidney. *Mol Pharmacol*. 2013;84(2):286-95. doi:10.1124/mol.113.085878.
32. Wang S, Li J, Zhou X, et al. Comparison between the effects of hydrochlorothiazide and indapamide on the kidney in hypertensive patients inadequately controlled with losartan. *J Hum Hypertens*. 2017;31:848-54. doi:10.1038/jhh.2017.51.
33. Aksenova AV, Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10mg/indapamide 2,5mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):37-45. (In Russ.) Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. *Системные гипертензии*. 2016;13(2):37-45. doi:10.26442/SG29137.
34. Mogensen CE, Viberti G, Halimi S, et al. Effect of low-dose perindopril/indapamide on albuminuria in diabetes: preterax in albuminuria regression: PREMIER. *Hypertension*. 2003;41:1063-71. doi:10.1161/01.HYP.0000064943.51878.58.
35. Struijker-Boudier HA. From Macrocirculation to Microcirculation: Benefits of Preterax. *American J of Hypertension*. 2007;20:15S-18S. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.04.013.
36. Zannad F. Benefits of First-Line Combination of Perindopril and Indapamide in Clinical Practice for Patients With Hypertension and Diabetes. *American J of Hypertension*. 2007;20:9S-14S. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.04.014.
37. Chalmers J, Arima H, Woodward M, et al. Effects of combination of perindopril, indapamide, and calcium channel blockers in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the Action In Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamcron Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Hypertension*. 2014;63(2):259-64. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02252.
38. Tóth K, PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
39. Kobalava ZD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With a Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO (Proof) Study. *Cardiology*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачев В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. *Кардиология*. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
40. Fogari R, Preti P, Zoppi A, et al. Effects of amlodipine and fosinopril combination on microalbuminuria in hypertensive type 2 diabetic patients. *Am J Hypertens*. 2002;15(12):1042-9. doi:10.1016/s0895-7061(02)03017-0.
41. Siragy HM, Xue C, Webb RL. Beneficial effects of combined benazepril/amlodipine on cardiac nitric oxide, cGMP, and TNF-alpha production after cardiac ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(5):636-42. doi:10.1097/01.fjc.0000211750.01326.b3.
42. Iskenderov BG, Budagovskaia ZM, Sisina ON. Effect of a fixed-dose perindopril and amlodipine combination on intrarenal hemodynamic and kidney functional parameters in patients with essential hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;85(5):78-83. (In Russ.) Искендеров Б.Г., Будаговская З.М., Сисина О.Н. Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на показатели внутривисцеральной гемодинамики и функциональное состояние почек у больных эссенциальной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2013;85(5):78-83.
43. Koshelskaya OA, Zhuravleva OA, Karpov RS. Effect of target blood pressure achieved during combined antihypertensive therapy on intrarenal vascular resistance in hypertensive diabetic patients. *Systemic Hypertension Journal*. 2013;10(3):60-5. (In Russ.) Кошельская О.А., Журавлева О.А., Карпов Р.С. Влияние разных схем антигипертензивной терапии с достижением целевых значений артериального давления на состояние функции почек и внутривисцеральное сосудистое сопротивление у больных сахарным диабетом типа 2. *Системные гипертензии*. 2013;10(3):60-5. doi:10.20996/1819-6446-2012-8-3-433-440.
44. Osende JJ, Ruiz-Ortega M, Blanco-Colio LM, Egido J. Statins to prevent cardiovascular events in hypertensive patients. The ASCOT-LLA study. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19:528-31. doi:10.1093/ndt/fgf538.



Необходимость развития личностных компетенций врача-кардиолога

Кудинова М. А.¹, Шайдюк О. Ю.²

В статье предлагается рассмотреть с практической стороны те параметры, которые в качестве результатов обучения врача устанавливаются федеральными образовательными и профессиональными стандартами. В отличие от понятий алгоритмов, клинических рекомендаций и порядков оказания помощи, компетентность в области информирования, коммуникации с пациентом и его законными представителями, принятия решений, требует навыков гуманитарного профиля, т.е. принципиально иной методологической точки зрения. Развитие у будущего специалиста врача-лечебника или выпускника ординатуры врача-кардиолога такого рода умений ставит вопросы о способах их формирования. Во многих странах проводятся исследования, связанные с необходимостью владения врачами не просто навыками пациентоориентированности, но специфическими коммуникативными умениями для кардиологической практики. Определённые положительные результаты налицо, однако сложность такой работы связана с совершенно иной эпистемологической категорией подобного рода умений, нежели общепринятая биомедицинская, называемая, как правило, клинической.

Ключевые слова: пациентоориентированность, медицинское образование, ценностная медицина, этика, деонтология, коммуникация врач-пациент, информирование, приверженность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.П. Демикова ДЗМ, Москва; ²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Кудинова М.А.* — к.м.н., зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-3223-8457, Шайдюк О.Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной терапии им. акад. П.Е. Лукомского, ORCID: 0000-0001-8308-6302.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
cardio03@list.ru

ТФ — трудовая функция, УК — универсальная компетенция, ОПК — общепрофессиональная компетенция.

Рукопись получена 23.08.2021

Рецензия получена 12.09.2021

Принята к публикации 24.09.2021



Для цитирования: Кудинова М.А., Шайдюк О.Ю. Необходимость развития личностных компетенций врача-кардиолога. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4680. doi:10.15829/1560-4071-2021-4680

Development of personal competencies of a cardiologist

Kudinova M. A.¹, Shaydyuk O. Yu.²

The article considers federal educational and professional standards for doctors' training from a practical point of view. In contrast to algorithms, clinical guidelines and protocols for healthcare delivery, competence in the field of informing and communicating with a patient and legal representatives requires the humanitarian skills, that is, a fundamentally different methodological point of view. The ways to develop such skills in a general practitioner or a cardiologist during education are not clear. In many countries, research is being conducted on the need for doctors to master not just patient-centered skills, but specific communication skills for cardiology practice. Certain favorable results are evident, but such work is complicated by a completely different epistemological category of this kind of skills than the generally accepted biomedical one, which is usually called clinical.

Keywords: patient-centered care, medical education, value-based medicine, ethics, deontology, doctor-patient communication, information, adherence.

Relationships and Activities: none.

¹V. P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Kudinova M. A.* ORCID: 0000-0002-3223-8457, Shaydyuk O. Yu. ORCID: 0000-0001-8308-6302.

*Corresponding author:
cardio03@list.ru

Received: 23.08.2021 **Revision Received:** 12.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

For citation: Kudinova M. A., Shaydyuk O. Yu. Development of personal competencies of a cardiologist. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4680. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4680

Подготовка будущего врача общей практики, прошедшего первичную аккредитацию, а затем врача-кардиолога в ординатуре, требует получения молодым специалистом ряда компетенций. Федеральные государственные образовательные стандарты предписывают формирование совершенно конкретных универсальных (УК) и общепрофессиональных (ОПК) компетенций, а профессиональные стандарты предоставляют исчерпывающий перечень трудовых функций (ТФ) и трудовых действий, которые должны получить свою реализацию в образовательных програм-

мах высшего образования. В этой статье мы коснёмся ряда специальных умений врача-кардиолога, основываясь на своём опыте практического здравоохранения и педагогическом опыте.

Очевидно, что в реальной практике новоиспечённый врач сталкивается не только с собственно биомедицинскими проблемами: этиологией, патогенезом, диагностикой и лечением заболеваний, — но и проблемами взаимодействия с пациентами, их законными представителями, а также с коллегами и руководством учреждения. Такого рода взаимодействие является не-

отъемлемой частью работы врача и требует от него психологических навыков (качеств), культурной и этической компетентности. Эти требования в общем заложены в образовательные и профессиональные стандарты.

Профессиональный стандарт “Врач-кардиолог” (утв. Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 14.03.2018 № 140н) включает, среди прочего, ТФ, связанные с информированием пациентов, формированием у них навыков здорового образа жизни, первичной или вторичной профилактикой, ведением санитарно-просветительской работы (ТФ Проведение и контроль эффективности мероприятий по профилактике и формированию здорового образа жизни и санитарно-гигиеническому просвещению населения, А/05.8) [1]. Будучи вполне конкретными и достаточно лаконичными, эти требования профессионального стандарта ставят задачи, реализация которых по своей сути существенно отличается от реализации привычных биомедицинских компетенций: умений врачебного осмотра, интерпретации дополнительных методов исследования, ведения документации, назначения плана лечения и контроля его эффективности и безопасности. Отличие этих задач состоит в том, что реализуя их, врач имеет дело с пациентом в его культурно-психологической роли — как человека, живущего в социуме, имеющего круг общения, планы, мечты, желания и т.д. Биомедицинская составляющая, безусловно, доминирует, и её место первично хотя бы в силу специфики доказательной модели здравоохранения.

Федеральный государственный образовательный стандарт (так называемый 3++, с учётом профстандартов) специалитета по специальности “Лечебное дело” полагает следующие УК и ОПК [2, 3]:

- способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия (УК-5);

- способен формировать *нетерпимое отношение* к коррупционному поведению (УК-11);

- способен реализовывать моральные и правовые нормы, этические и *деонтологические принципы* в профессиональной деятельности (ОПК-1).

Профессиональные компетенции устанавливаются образовательной организацией на основе профессионального стандарта. Соответствующий профстандарт (врач-лечебник) утверждён Приказом Министерства труда и социальной защиты РФ от 21.03.2017 № 293н. Он полагает, среди прочего, следующие трудовые действия и умения (А.02/7):

- организация *персонализированного* лечения пациента, в т.ч. беременных женщин, пациентов пожилого и старческого возраста, оценка эффективности и безопасности лечения;

- уметь осуществлять сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания пациента и *анализировать* полученную информацию;

- знать закономерности функционирования *здорового* организма человека и механизмы обеспечения здоровья с позиции теории функциональных систем; особенности регуляции функциональных систем организма человека при патологических процессах.

Перечисленные выше избирательно представленные требования к квалификации врача уже с первого взгляда указывают на необходимость развития у будущих специалистов навыков коммуникации, этической субъектности и умения принимать этически нагруженные решения, умений анализировать сказанное пациентом, умений внутренней психологической работы. А кроме того, важно учитывать целеполагание оказания медицинских услуг: сохранение здоровья, что ставит вопрос о понятии здоровья как таковом. Рассмотрим по порядку эти категории.

Здоровье. Понятие позитивного здоровья восходит к определению Всемирной организации здравоохранения и содержится также в российском законодательстве. Статья 2 Федерального закона “Об основах охраны здоровья граждан в РФ” (323-ФЗ от 21.11.2011) указывает, что здоровье — состояние физического, психического и социального благополучия человека, при котором отсутствуют заболевания, а также расстройства функций органов и систем организма. Очевидно, что здоровье нельзя определять через отрицание патологии или расстройств. Позитивное определение здоровья полагает, что на физическом уровне организм максимально полно адаптирован в окружающей (физической) среде и максимально широкий диапазон её изменений не приведёт к существенному нарушению функции организма. Таким же образом можно обозначить психологический и социальный уровни. А учитывая целостность этих условно выделяемых уровней, здоровым должно быть и их взаимодействие [4].

Принятие этически-нагруженных решений. Данная категория представляет особую сложность, поскольку за пределами чёткого правового регулирования этически неоднозначные ситуации требуют для оптимального решения большого количества данных о ситуации. Оценка риска и пользы — классический пример такого рода решений, и кроме собственно биомедицинских рисков, в процессе принятия решения учитывается целеполагание пациента, его отношение к ситуации, его собственное представление о рисках и потенциальной пользе. В этом смысле, например, антитромботическая терапия всегда представляет собой компромисс: между предотвращением тромбоза и возникновением кровотечения [5]. Этическая нагруженность как таковая (в отличие от медицинских рисков) появляется в этой ситуации, когда от приверженности пациента зависит результат и эффективность приёма препаратов, а приверженность зависит от отношения пациента к лечению и другим рекомендациям, от финансовой составля-

ющей, от в целом его доверия врачам и системе оказания медицинской помощи [6]. Это ставит вопрос полноценной коммуникации.

Навыки коммуникации. Требования к коммуникативным компетенциям врача заложены в деонтологических императивах — клятве врача, этических кодексах. От врача требуются умения, связанные с разрешением конфликтов, с мотивированием к следованию рекомендациям, с повышением приверженности медикаментозной терапии. Врач должен информировать пациента и его законных представителей (при необходимости) о предусмотренных законодательством аспектах оказания медицинской услуги, а также ответить на вопросы, которые задаются. Способность принимать пациента таким, какой он есть — будь то брань или угрозы, недовольство, иные сложные эмоциональные состояния, — ставится в качестве важного умения для практикующего врача. И хотя в целом таким навыкам можно обучать отдельно, на более абстрактном уровне все эти требования есть требования, собственно, к личности профессионала.

Умение внутренней работы. Под внутренней работой в психологическом смысле следует понимать в первую очередь рефлекссию, т.е. способность отдавать отчёт в своём эмоциональном состоянии, его причинах, о внешних факторах, которые затронули и повредили собственной личности. Внутренняя работа должна быть привычкой, в случае появления признаков эмоционального выгорания, безусловно, следует обращаться к психологу, но для предотвращения выгорания важно вовремя отрефлексировать проблемы личностного спектра, с которыми специалист сталкивается в повседневной рутине [7].

Перечисленные основные культурно-психологические компетенции входят вообще в фундамент квалификации врача как помогающего специалиста. В кардиологической практике это имеет особое значение, поскольку подавляющая часть сердечно-сосудистой патологии относится к так называемым неинфекционным заболеваниям, а точнее, к патологии, связанной с психосоциальными факторами риска. Именно от итога взаимодействия врача с пациентом зависит картина ситуации (или уже — заболевания), определяющая мотивационно-интенциональное состояние пациента. Подготовка профессионала здравоохранения в области коммуникативных навыков нужного рода — необходимая часть образования.

Характеристикам обучения специалистов-кардиологов в плане коммуникации уделяется внимание исследователей. Gigon F, et al. (2015) обращаются к вопросу так называемого “завещания о здоровье” (advance directives), документа, который может составить человек на случай, если потеряет способность самостоятельно принимать решения, и в котором указываются его пожелания относительно возмож-

ных медицинских вмешательств. Авторы отмечают, что составляется малое число таких документов, а влияние на это мог бы оказывать врач, работающий с пациентами. В результате изучения данных анкетирования врачей делается следующий вывод. В целом врачи имеют достаточно высокий уровень коммуникативных умений, однако он резко снижается, если речь идёт о смерти и сопутствующих ей аспектах, включая “завещание о здоровье”. Следует повышать компетентность врачей в вопросах обсуждения конца жизни, смерти, оказания помощи и ухода в эти периоды [8]. Другое исследование сложных коммуникативных ситуаций в практике кардиолога проведено Berlacher K, et al. (2017). В качестве предпосылок авторы отмечают, что в ряде случаев кардиологам нужно делать выбор лекарственной терапии тяжело больных пациентов, причём этот выбор должен учитывать цели лечения самих пациентов. Опрошенные врачи (89%) отметили, что проходили обучение навыкам коммуникации, однако его недостаточно. Авторы предлагают систему обучения, названную CardioTalk, которая бы способствовала улучшению умений врачей-кардиологов говорить с пациентами о сложных вопросах. CardioTalk представляет собой двухдневный мастер-класс для врачей, проводимый в крупном клиническом центре и включающий ряд тренингов трудностей коммуникации с тяжело больными людьми. Он основан на тренинге VitalTalk, разработанном для онкологов, нефрологов и гериатров [9]. Ещё одно исследование, Cuevas AG, et al. (2019), было посвящено влиянию пациент-центрированной коммуникации на доверие пациентов при принятии ими решений. Врачам предлагали смотреть видеозарисовки, в которых врач, демонстрирующий высокий или низкий уровень пациентоориентированности, информирует пациента со стенокардией напряжения и трёхсосудистым поражением о необходимости коронарного шунтирования. В результате последующего расспроса врачей (всего 231 участник) установлено, что возникающее чувство недоверия врачу и здравоохранению в целом негативно влияет на результат коммуникации с пациентом и принятие им решения, что впоследствии сказывается на исходах заболевания. Авторы отмечают, что путями повышения эффективности взаимодействия могут быть собственно тренинг пациент-центрированной коммуникации, акцент на том, что больше заботит пациента, его приоритетах, а также уделение внимания тем потребностям пациента, которые для него наиболее важны в текущей ситуации заболевания [10]. Отдельному вопросу посвящена работа Lestuzzi C, et al. (2020), связанная с кардиологической помощью онкологическим больным: коммуникация врача при особом психологическом запросе пациента. Авторы отмечают, что переведённые из онкологических отделений пациенты отличаются от

привычных кардиологам. Каждая из ситуаций (недавно обнаруженный рак, побочное действие химиотерапии или радиотерапии и т.д.) уникальна, в т.ч. с коммуникативной точки зрения. Авторы предлагают практические рекомендации по взаимодействию кардиолога из неспециализированного учреждения с больным онкологическим заболеванием [11]. Наконец, ещё одно исследование, Svavarsdóttir MH, et al. (2016), посвящено знаниям и навыкам профессионалов здравоохранения, которые необходимы им для обучения пациентов с ишемической болезнью сердца. Авторы исходили из предположения, что для эффективного обучения пациентов, которым недавно установлен диагноз, необходимы дополнительные навыки, помимо собственно медицинского знания. Были проведены интервью с кардиологами, медицинскими сёстрами и физиотерапевтами, и в качественной методологии последовательной конденсации текста получено следующее представление. Необходимо существенно дополненное теоретическое и клиническое знание наряду с продвинутыми коммуникативными навыками — тогда обучение пациентов может быть эффективным. В частности, врачу необходимо уметь устанавливать межличностные отношения с пациентами, улавливать их потребность в конкретном знании, фасилитировать эффективный диалог и предоставлять индивидуализированное обучение здоровому образу жизни. В целом отмечено, что необходимы коммуникативные и педагогические умения, которых нет у пациентов [12].

Литература/References

1. <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71833356>.
2. http://fgosvo.ru/uploadfiles/FGOS%20VO%203++/Spec/310501_C_3_18062021.pdf.
3. http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_215436.
4. Taratukhin EO. Risk factors hierarchy. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):28-33. (In Russ.) Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):28-33. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-28-33.
5. Bokarev IN, Luson VA, Kirienko AI, et al. Venous thrombosis and pulmonary embolism. Russian Journal of Cardiology. 2011;(4):5-12. (In Russ.) Бокарев И.Н., Люсов В.А., Кириенко А.И. и др. Венозные тромбозы и тромбоэмболия лёгочных артерий. Российский кардиологический журнал. 2011;(4):5-12.
6. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russ J Cardiol. 2014;(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
7. Taratukhin EO (ed.) Foundations of patient-clinician relationship. Siltsea. 2021. p. 263. (In Russ.) Таратухин Е.О. (ред.) Основы отношений врач-пациент. М.: Силиция. 2021. с. 263. ISBN: 978-5-9907556-4-2.
8. Gigon F, Merlani P, Ricou B. Advance directives and communication skills of prehospital physicians involved in the care of cardiovascular patients. Medicine (Baltimore). 2015;94(49):e2112. doi:10.1097/MD.0000000000002112.
9. Berlach K, Arnold RM, Reitschuler-Cross E, et al. The impact of communication skills training on cardiology fellows' and attending physicians' perceived comfort with difficult conversations. J Palliat Med. 2017;20(7):767-9. doi:10.1089/jpm.2016.0509.
10. Cuevas AG, O'Brien K, Saha S. Can patient-centered communication reduce the effects of medical mistrust on patients' decision making? Health Psychol. 2019;38(4):325-33. doi:10.1037/hea0000721.
11. Lestuzzi C, Annunziata MA, Nohria A, et al. Cancer patients in cardiology: how to communicate with patients with special psychological needs and manage their cardiac problems in daily clinical practice. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(4):286-91. doi:10.2459/JCM.0000000000000936.
12. Svavarsdóttir MH, Sigurdardóttir ÁK, Steinsbekk A. Knowledge and skills needed for patient education for individuals with coronary heart disease: the perspective of health professionals. Eur J Cardiovasc Nurs. 2016;15(1):55-63. doi:10.1177/1474515114551123.

Заключение

Приведённые исследования, наряду с представленными выше аргументами, ставят вполне конкретные вопросы для высшей школы и для клинических учреждений, в которых готовят врачей-кардиологов. Сами по себе коммуникативные умения можно условно разделить на два уровня: более прикладной, инструментальный, и более общий, целостный, относящийся к устройству личности вообще. Обучение инструментальным навыкам возможно в виде тренингов и мастер-классов, популярных сегодня, когда роль пациентов играют актёры, а оттачивается способность находить нужные слова и вести диалог в нужном направлении. На более общем уровне обучение как таковое ставит достаточно большие сложности, поскольку для созидания личности, которая бы представляла собой личность целостную, полноценную, психологически “проработанную”, недостаточно только знания или тренировки. Необходима уже упомянутая выше способность внутренней работы, а также умение черпать из культуры те послы, что помогут осмыслять сложные события реальной жизни. В развитии такой компетентности можно опираться на литературу, кино и иные виды искусства, а также на деонтологические авторитеты, т.е. фигуры врачей, занимающих важное место в культуре медицины.

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



Коммуникативная компетентность врача-кардиолога: этического-психологического анализа

Шнайдер Я. Э., Павлова Е. К., Селезнёв Е. В., Белова М. В., Зайцев Н. А.

В статье проблематизируется вопрос, стоящий за привычными категориями психосоциальных факторов, информирования пациента о состоянии, прогнозе, методах лечения и др. Вопрос роли самого врача во взаимодействии с пациентом. Хотя психологические методы исследования активно применяются в кардиологической практике, а их результаты вполне прозрачны и демонстрируют явную специфику переживания пациентами ситуации заболевания, аффективных состояний, факторов совладания, остаются вопросы к фигуре врача — не как эксперта в биомедицинской части заболевания, но как помогающего специалиста. И хотя деонтологические императивы требуют вполне понятных личностных качеств от врача, сама реализация этих качеств должна быть основана на психологических подходах и культурно-психологических категориях. Как таковой способ взаимодействия врача с пациентом может быть описан в понятиях этики добродетели — интегральной категории, описывающей личностные характеристики. Подобные характеристики, будучи реализованными непосредственно в клинической коммуникации, могли бы стать универсальным «рецептом» конструктивного взаимодействия.

Ключевые слова: факторы риска, неинфекционные заболевания, этика, деонтология, отношения врач-пациент, этика добродетели, человеко-центрированный подход, ценностно-ориентированное здравоохранение.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Шнайдер Я. Э.* — к.м.н., доцент кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0001-7139-560X, Павлова Е. К. — магистр психологии, старший преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0002-7497-3660, Селезнёв Е. В. — студент научного кружка кафедры, ORCID: 0000-0002-6010-2063, Белова М. В. — студентка научного кружка кафедры, ORCID: 0000-0003-1559-4908, Зайцев Н. А. — студент научного кружка кафедры, ORCID: 0000-0002-7303-7213.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): cardio03@yandex.ru

Рукопись получена 24.08.2021

Рецензия получена 12.09.2021

Принята к публикации 24.09.2021



Для цитирования: Шнайдер Я. Э., Павлова Е. К., Селезнёв Е. В., Белова М. В., Зайцев Н. А. Коммуникативная компетентность врача-кардиолога: этического-психологического анализа. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4679. doi:10.15829/1560-4071-2021-4679

Communicative competence of a cardiologist: ethical and psychological analysis

Shnaider Ya. E., Pavlova E. K., Seleznev E. A., Belova M. V., Zaitsev N. V.

The article problematizes the issue behind the standard categories of psychosocial factors, informing a patient about disease, prognosis, treatment methods, etc. The issue of a doctor's role in interaction with a patient. Although psychological research methods are actively used in cardiology practice, and their results are quite transparent and demonstrate the specifics of patients experiencing the disease, affective states, coping skills, there are still questions about a physician not as a biomedical expert, but as a helping specialist. And although deontological imperatives require quite clear personal qualities from a doctor, the very realization of these qualities should be based on psychological approaches and cultural-psychological categories. As such, the way a doctor interacts with a patient can be described in terms of virtue ethics, which is an integral category that describes personal characteristics. Such characteristics, being implemented directly in clinical communication, could become a universal "recipe" for meaningful cooperation.

Keywords: risk factors, noncommunicable diseases, ethics, deontology, doctor-patient relationship, virtue ethics, person-centered approach, value-based healthcare.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Shnaider Ya. E.* ORCID: 0000-0001-7139-560X, Pavlova E. K. ORCID: 0000-0002-7497-3660, Seleznev E. A. ORCID: 0000-0002-6010-2063, Belova M. V. ORCID: 0000-0003-1559-4908, Zaitsev N. V. ORCID: 0000-0002-7303-7213.

*Corresponding author:
cardio03@list.ru

Received: 24.08.2021 **Revision Received:** 12.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

For citation: Shnaider Ya. E., Pavlova E. K., Seleznev E. A., Belova M. V., Zaitsev N. V. Communicative competence of a cardiologist: ethical and psychological analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4679. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4679

Клиническая медицина предполагает взаимодействие двух личностей, двух субъектов, один из которых — помогающий специалист, второй — тот, кто нуждается в помощи. Интенсивное развитие медицинской науки вывело в приоритет работу с биологическим субстратом болезни. Работа с человеком социальным, его переживанием ситуации заболевания отошла на второй план [1]. Преимущества биомедицинского подхода в том, что он основан на естествен-

но-научных методах, а значит даёт определённую и предсказуемость, верифицируемость и гарантии. Недостатки биомедицинских методов преодолеваются наращиванием выборки и достижением статистически достаточного числа наблюдений. Это удобно также с позиции систем здравоохранения, задача которых — реализация государственных гарантий. Чтобы давать гарантии, нужно иметь верифицированные инструменты для их исполнения [2].

Но в определении здоровья, которое дано Всемирной организацией здравоохранения и которое имеется в законодательстве России (323-ФЗ от 21.11.2011), указаны наравне с физическим также психологическое и социальное благополучие. Данное разделение следует считать условным, поскольку психологический “уровень” устройства человека есть физиология его высшей нервной деятельности, соединяющая соматическое и социальное (а лучше — культуральное) [3]. Междисциплинарные исследования психосоматики, как и в целом представление о психосоциальных факторах риска, демонстрируют едва ли не более важное значение именно культуральных компонентов жизни человека в развитии неинфекционной патологии — в частности, сердечно-сосудистой. Практическая медицина, таким образом, не может исключить данные факторы из своего поля зрения. Сложность работы с ними состоит в том, что в отличие от естественно-научных, культуральные факторы невозможно посчитать и зафиксировать. Они подвижны, индивидуальны, контекстуально-зависимы и изучаются гуманитарным знанием. Они требуют от специалиста здравоохранения принципиально иных навыков, нежели биомедицинские. И хотя с точки зрения эпидемиологии и медицинской психологии достигнуто глубокое понимание устройства психосоциальных факторов риска, их взаимосвязей и влияния на конкретные патологические процессы, остаётся вопрос к непосредственной реализации этого знания в работе с конкретным пациентом [3].

Очевидно, что в практической работе, несмотря на наличие множества вспомогательных инструментов (шкал, протоколов, алгоритмов), главной остаётся непосредственная коммуникация врача и пациента. В её задачи входит не только сбор анамнеза и информирование о диагнозе, но и широкий спектр иных вопросов. Так, на откуп медицинскому работнику, согласно статье 20 Федерального закона 323-ФЗ от 21.11.2011, отдаётся информирование пациента *в доступной форме о целях, методах оказания медицинской помощи, связанном с ними риске, возможных вариантах вмешательства, о его последствиях, а также о предполагаемых результатах оказания медицинской помощи*. Всё вместе это часть картины заболевания, а во временной перспективе — часть нарратива заболевания, т.е. развёртывания его во времени [4]. Совершенно очевидно, что кроме требуемых законом аспектов, у такой коммуникации есть чёткая цель: сформировать у пациента конструктивное совладание с болезнью. Принимая во внимание весь спектр подходов к профилактике, лечению и реабилитации при сердечно-сосудистой патологии атеросклеротического генеза, можно заключить, что объективное, прозрачное, осмысленное знание пациента о своём состоянии есть не только его конституционное право, но и психосоматический ин-

струмент. Качественно сформированная картина заболевания позволит в дальнейшем повысить приверженность назначениям врача, поспособствует модификации образа жизни, а кроме того, избавит от вызванной непониманием фрустрации. С точки зрения пациент-центрированной медицины, пациент является *экспертом* в самом себе, тогда как врач — эксперт в биомедицинской части проблемы [5].

Всё вышесказанное ставит вопрос о том, каковы требования к личности врача и каким образом должна выстраиваться клиническая коммуникация, чтобы по сути, а не только формально, реализовать как правовые, так и деонтологические императивы. Подобный *запрос* был получен в ряду исследований пациентов с острым коронарным синдромом и инфарктом миокарда — в работах Семиохин А. С. и др. (2017), Айрапетян М. А. и др. (2017) [6, 7]. В первой работе в исследование было включено 100 больных, средний возраст 63 года, с острым инфарктом миокарда с подъёмом сегмента ST и неполной реваскуляризацией миокарда. Группы были разделены по стратегии реваскуляризации: отсроченная, не проводилась, либо не проводилась первичная реваскуляризация. Изучалось качество жизни и было установлено, что в группе отсроченного вмешательства по сравнению с отсутствием реваскуляризации, качество жизни значительно выше и приближается к “полному” здоровью. Данное исследование, кроме собственно биомедицинских аспектов, ставит ряд вопросов к клиническому взаимодействию: как врач должен обсуждать с пациентом стратегию, как формулировать риски и ожидаемые результаты, какую позицию занимает сам врач. Вторая работа была связана с острым коронарным синдромом без подъёма сегмента ST. В ней авторы изучали компоненты качества жизни, включая их различия по полу. Были включены женщины (n=51), средний возраст 50,5 лет, и мужчины (n=50), средний возраст 46,7 лет. По исходам группы различались: нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда. Показано, что особенности качества жизни можно выделить как по половому признаку, так и по характеру исхода. В частности, можно отметить компоненты негативного совладания: “потеря смысла жизни” в 4% случаях у мужчин и 7% у женщин, а также потерю интереса к привычным вещам (22% и 13%). Следует рассмотреть и ещё одно исследование, выполненное в качественной методологии. Таратухин Е. О. и др. (2017) применяли так называемое глубинное интервью в человекоцентрированной методологии, опрашивая молодых мужчин с первым инфарктом миокарда, в период госпитализации. Был выявлен ряд не высказываемых, а как правило, и не осознаваемых компонентов переживания ситуации болезни, в частности, такие категории: серьёзное изменение в жизни, тревога и страх внезапной смерти либо повторения события, чувство обескураженности, удивление, дезориентиро-

Таблица 1

Категории коммуникации помогающего специалиста (адапт. по К. Роджерсу)

Умение (навык)	Описание	Применение
Эмпатия	Эпистемная (познающая) эмпатия, т.е. процесс восприятия внутреннего мира пациента, учитывающий тонкие оттенки невербальных компонентов коммуникации, а также вербализация врачом, воспринятой информации о пациенте (эмоции, чувства, мотивы, смыслы, потребности и др.)	Возможность более адекватно информировать, выявить скрытые сложности, совместное принятие решений, укрепление взаимодействия, более полное осознание пациентом своей роли в заболевании и лечении
Безоценочность	Безусловное позитивное принятие, т.е. отсутствие осуждения и иной негативной оценки, уважение индивидуальности пациента и вера в его возможности. Убежденность в том, что каждый человек обладает безусловной ценностью, независимо от его поведения, состояния или чувств. Специалист даёт возможность пациенту быть самим собой, в своих проявлениях, поскольку именно пациент в данном случае — болеющий, страдающий субъект	Создание здоровой, психологически комфортной среды (необходимое условие применения эмпатии)
Конгруентность	Личностная психологическая проработанность врача, его возможность не реагировать болезненно на адресованные ему негативные высказывания, а также его искренность и соответствие внутренней картины ситуации тому, как он о ней высказывается	Более эффективное взаимодействие за счёт использования психологического ресурса врача, способствует доверию
Контакт	Доверие пациента врачу, запрос на помощь — в данном случае, психологический запрос на помощь в совладании с ситуацией	Прямое действие рекомендаций врача

ванность в симптоматике, чувство утраты независимости и утраты перспектив развития, стигматизация, изменение картины своей личности, чувства вины и обиды [8]. Эти данные в целом совпадают с международными результатами и отечественными [9, 10].

Результаты трёх исследований, полученные в региональном сосудистом центре г. Москвы (ГКБ № 15 им. О.М. Филатова ДЗМ), репрезентативны для ряда психосоциальных и социокультурных аспектов работы врача, а именно упомянутому выше *запросу* на определённую коммуникативную компетентность. Будучи посвящёнными оценке психологических факторов на фоне соматической неинфекционной патологии (опять же, результата влияния социокультурных факторов риска и психосоматических механизмов), эти исследования ставят вопрос о коммуникативной составляющей умений профессионала здравоохранения — врача.

Сама по себе пациентоориентированная (или «пациент-центрированная» [11]) система ценностей подразумевает прямое участие больного во всех решениях, касающихся тактики его ведения (принцип «ни слова обо мне без меня»). Но пресловутый вопрос компетентности, а точнее, некомпетентности пациента в биомедицинских вопросах, отсутствия у него врачебного опыта и опыта заболевания (за исключением хронически больных, например, бронхиальной астмой или сахарным диабетом, которые способны в тонких деталях рефлексировать своё переживание заболевания) ставит под сомнение полноценность такого подхода. Решением может быть специальная коммуникативная компетентность врача, который в состоянии обратиться к тем сторонам запроса пациента, которые действительно играют ключевую роль как в процессах совладания с болезнью, так и в формировании достаточной приверженности,

в подписании информированных согласий на лечение в целом и на конкретные вмешательства.

Понятие *virtue ethics* — этики добродетели — сформулировано ещё в древнегреческой философии, оно стоит несколько в стороне от других метаэтических теорий (консеквенциализм, деонтология, эмотивизм), поскольку, в отличие от них, обращается не к методологии принятия решений, но к качествам самого человека, эти решения принимающего. Идея такой целостной, полноценно функционирующей личности проходит сквозь культуру, и конечно, она составляет значительную долю привычного деонтологического императива: «требований» к личности врача. Очень близки этике добродетели характеристики помогающего специалиста, данные американским психотерапевтом К. Роджерсом [12]. Ситуация помощи — в первую очередь психотерапевтической, — налагает необходимые и достаточные требования: навык эмпатии, безусловное позитивное принятие и безоценочность, конгруентность, а также наличие психологического контакта как такового (табл. 1). Следует добавить, что сама по себе эмпатия исследуется философами как добродетель, т.е. особенное свойство личности, а не только навык [13]. Эмпатия позволяет реализовать коммуникативный механизм эмпатического слушания со стороны врача. Кроме того, ситуация психологической помощи налагает «требования» и на пациента — способность хоть в минимальной степени быть в контакте с другим человеком и быть способным воспринимать адресованные ему безусловное позитивное принятие и эмпатию.

Если соединить все затронутые выше категории, а именно биомедицинскую проблему, психосоциальные факторы и совладание пациента с ситуацией заболевания, роль врача как помогающего специали-

ста, то становятся очевидными клинические аспекты этики и психологии добродетели. Безусловно, предъявлять *такие* требования к личности врача в рамках государственных гарантий и системы оказания медицинской помощи было бы довольно смело и малореалистично. Тем не менее качества, приписываемые деонтологическим авторитетам (клиницистам, входящим в “золотой фонд” истории медицины), иллюстрируют и наполняют указанные коммуникативные и личностные характеристики.

Попыток исследования подобного взгляда в кардиоваскулярной практике не так много. В целом попытка “этического измерения” практики кардиологии датируется ещё 1990-м годом в публикации Parmley WW, et al. (1990), в рамках рабочей группы по изучению общих принципов этики в кардиоваскулярной медицине [14]. Следует отметить публикацию de Hoyos A, et al. (2013), в которой авторы заявляют о плотном исследовании этических суждений (deliberations) в кардиологии. Специальность избрана ввиду тяжести условий и часто непростого морального выбора врачей, что требует, в т.ч. переоценки категорий ценностно-ориентированной медицины (value-based medicine). Авторы делают заключение о ряде коммуникативных компетенций и эмпатии, которые бы способствовали построению более устойчивых отношений врач-пациент и улучшали прогноз, эффективность лечения, приверженность пациентов [15]. Cook T, et al. (2015) отмечают, что уважение автономии пациента есть медицинская добродетель. Авторы отмечают, что в клинической

практике нужно не просто применять принципы взаимодействия, позволяющего адекватно подписывать информированное согласие, принимать информированные решения, но необходимо внедрять добродетель в классическом аристотелевском понимании. Это достигается воспитанием личности, в т.ч. непосредственно во время работы в клинике [16].

Заключение

Современное клиническое, “у постели больного”, взаимодействие врача и пациента находится между целым спектром полюсов тяготения: начиная правовой составляющей и заканчивая необходимостью учитывать экзистенциальные вопрошания пациента. Понятие “4Р” медицины, т.е. персонализированной, превентивной, предупреждающей и вовлекающей пациента [17], также заставляет искать способы наиболее полного взаимодействия в рамках клинической ситуации. Запрос на особую форму коммуникации врача и пациента очевидно присутствует в обществе, и необходимо искать рациональные решения, как удовлетворить такой запрос. Объединение философско-антропологического учения о добродетели с психологическим представлением об устройстве личности помогающего специалиста, как это уже показано и в эмпирических исследованиях, может стать тем решением, которое требуется от систем оказания медицинской помощи.

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

Литература/References

1. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russian Journal of Cardiology. 2014;(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
2. Lehan E, Leahy-Warren P, O'Riordan C, et al. Evidence-based practice education for healthcare professions: an expert view. BMJ Evid Based Med. 2019;24(3):103-8. doi:10.1136/bmjebm-2018-111019.
3. Taratukhin EO. Biopsychosocial approach — a modern demand for interdisciplinarity. Russian Journal of Cardiology. 2015;(9):80-3. (In Russ.) Таратухин Е.О. Биопсихосоциальный подход — новое требование междисциплинарности. Российский кардиологический журнал. 2015;(9):80-3. doi:10.15829/1560-4071-2015-09-80-83.
4. Zaharias G. What is narrative-based medicine? Narrative-based medicine 1. Can Fam Physician. 2018;64(3):176-80.
5. Tattersall R. The expert patient: a new approach to chronic disease management for the twenty-first century. Clin Med (Lond). 2002;2(3):227-9. doi:10.7861/clinmedicine.2-3-227.
6. Semiokhina AS, Taratukhin EO, Bayandin NL, et al. Life quality in one year after myocardial infarction with incomplete revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):102-5. (In Russ.) Семиохина А.С., Таратухин Е.О., Баяндин Н.Л. и др. Качество жизни у пациентов через год после перенесенного инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):102-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-102-105.
7. Ayrapetian MA, Luchinkina EE, Gordeev IG, et al. Life quality of patients according to gender and the form of non-ST-elevation acute coronary syndrome. Russian Journal of Cardiology. 2017;(8):31-5. (In Russ.) Айрапетян М.А., Лучинкина Е.Е., Гордеев И.Г. и др. Качество жизни пациентов в зависимости от пола и формы острого коронарного синдрома без подъёма сегмента ST. Российский кардиологический журнал. 2017;(8):31-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-8-31-35.
8. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдук О.Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
9. Kroemke A. Changes in well-being after myocardial infarction: does coping matter? Qual Life Res. 2016;25(10):2593-601. doi:10.1007/s11136-016-1286-6.
10. Zhitkova RS, Khaliullina DR, Akhmetshina LA, et al. The importance of cardio rehabilitation combined with psychological correction for post myocardial infarction patients. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2020;13(3):47-51. (In Russ.) Житкова Р.Ш., Халиуллина Д.Р., Ахметшина Л.А. и др. Оценка эффективности кардиореабилитации в сочетании с психокоррекцией для пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Вестник современной клинической медицины. 2020;13(3):47-51. doi:10.20969/VSKM.2020.13(3).47-51.
11. Taratukhin EO. Psychosomatic nature of myocardial infarction and patient-centered medicine. Siltsea. 2018. p. 263. (In Russ.) Таратухин Е.О. Психосоматическая природа инфаркта миокарда и пациент-центрированная медицина. М.: Силиция. 2018. с. 263. ISBN 978-5-9901860-0-2.
12. Rogers K. On becoming a person. Mariner Books. 1995. ISBN: 9780395755310.
13. Battaly HD. Is empathy a virtue? In: Coplan A, Goldie P. (eds.) Empathy: philosophical and psychological perspectives. Oxford: OUP. 2011. doi:10.1093/acprof:oso/9780199539956.003.017.
14. Parmley WW, Schlant RC, Crellin GL, et al. Ethics in cardiovascular medicine. Task force I: background and general principles. J Am Coll Cardiol. 1990;16(1):7-10. doi:10.1016/0735-1097(90)90447.
15. de Hoyos A, Nava-Diosdado R, Mendez J, et al. Cardiovascular medicine at face value: a qualitative pilot study on clinical axiology. Philos Ethics Humanit Med. 2013;8:3. doi:10.1186/1747-5341-8-3.
16. Cook T, Mavroudis CD, Jacobs JP, et al. Respect for patient autonomy as a medical virtue. Cardiology in the Young. 2015;25(8):1615-20. doi:10.1017/S1047951115002097.
17. Horne R. The human dimension: putting the Person into personalized medicine. New Bioeth. 2017;23(1):38-48. doi:10.1080/20502877.2017.1314894.



Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство: фигура и роль врача

Алексеева С. С., Стародубцев М. Э.

Информированное добровольное согласие отражает право пациента на самостоятельное принятие решения о медицинском вмешательстве либо об отказе от такового. В идеальном случае пациент получает всю необходимую информацию от врача и без всякого давления, осознанно, разрешает лечение или отказывается от него. Но в медицинской практике, в отличие от идеала, неоспоримо присутствует элемент власти врача: как вследствие наличия у него профессиональных знаний, так и вследствие уже самого факта обращения пациента к врачу за помощью. Из этого следует, что добровольность согласия пациента вряд ли может быть абсолютной, врач в той или иной степени влияет на его решение. В статье предлагаются критерии для оценки допустимости влияния, оказываемого врачом на пациента при принятии решения о даче информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство или об отказе от него, на примере кардиохирургии.

Ключевые слова: информированное добровольное согласие, биоэтика, медицинское право, добровольность согласия, автономия, власть врача, дискурсивная власть, коммуникация врача и пациента, культура оказания помощи.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Алексеева С. С.* — магистр культурологии, преподаватель кафедры биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0001-9527-5039, Стародубцев М. Э. — юрист по международным делам, кафедра биоэтики и международного медицинского права ЮНЕСКО МФ, ORCID: 0000-0002-3944-7139.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ssofia-95@mail.ru

ИДС — информированное добровольное согласие.

Рукопись получена 23.08.2021

Рецензия получена 09.09.2021

Принята к публикации 24.09.2021



Для цитирования: Алексеева С. С., Стародубцев М. Э. Информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство: фигура и роль врача. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4677. doi:10.15829/1560-4071-2021-4677

Informed consent to medical intervention: the figure and role of a doctor

Alekseeva S. S., Starodubtsev M. E.

Informed consent reflects a patient's right to decide whether to receive or refuse medical intervention. Ideally, the patient receives all the necessary information from a physician and, consciously, allows the treatment or refuses it. However, in routine practice, a doctor may influence the patient's decision: both because of professional knowledge, and because of the very fact that a patient seeks medical help. It follows from this that voluntary basis of a patient's consent can hardly be absolute, since a doctor often influences his decision to a greater or lesser degree. The article proposes criteria for assessing the admissibility of doctor's influence on a patient when deciding whether to sign informed consent to medical intervention or to refuse it, using the example of cardiac surgery.

Keywords: informed consent, bioethics, medical law, autonomy, doctor's power, discursive power, doctor-patient communication, health care delivery.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Alekseeva S. S.* ORCID: 0000-0001-9527-5039, Starodubtsev M. E. ORCID: 0000-0002-3944-7139.

*Corresponding author:

ssofia-95@mail.ru

Received: 23.08.2021 **Revision Received:** 09.09.2021 **Accepted:** 24.09.2021

For citation: Alekseeva S. S., Starodubtsev M. E. Informed consent to medical intervention: the figure and role of a doctor. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4677. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4677

Понятие информированного добровольного согласия (ИДС) на медицинскую помощь и медицинское вмешательство лежит в основе этической и правовой стороны работы с пациентом. Подписание ИДС, с точки зрения этики, является утверждением принципа уважения достоинства личности, запрета на любое бесчеловечное отношение. С точки зрения права, ИДС обеспечивает юридическую чистоту события оказания медицинской помощи, давая пациенту понимание того, с чем он столкнется, а для врача и медицинского учреждения — верифицируя данное понимание. Юридическая практика пока-

зывает, что правильно составленное, нешаблонное ИДС является инструментом защиты интересов учреждения и медицинских работников. Однако важно понимать, что за формальной, правовой и этической сторонами кроется проблема психологическая или коммуникативная, которая восходит к более сложному представлению о пациенте как личности, человеке. ИДС в части *информирования* входит в так называемый нарратив болезни — представление пациента о своём состоянии и о факте взаимодействия с системой здравоохранения, развёртывающегося во времени [1]. Клиническая практика ставит вопросы

о том, может ли пациент в полной мере осознанно подписать согласие, может ли он стать *действительно* информированным; тем самым упраздняется патернализм в отношениях врач-пациент. Практическая кардиология и, в частности, кардиохирургия имеют свою нозологическую специфику, а значит, имеют и особенности коммуникации с пациентами, восприятия ими тех вопросов, которые требуют ответа с этико-правовой точки зрения.

В соответствии с Конституцией Российской Федерации и общепризнанными международными нормами люди равны (статья 19 Конституции РФ), обладают свободой воли и правом на личную неприкосновенность (статья 22). Из этого следует, что врач, несмотря на свое превосходящее знание и понимание процессов, происходящих в организме пациента, не имеет права ни явно, ни путем обмана распоряжаться его телом. Даже если сам факт оказания профессиональной услуги предполагает доминирующее положение профессионала, это не означает объективации, превращения клиента или пациента в объект. Поэтому медицинское вмешательство и возможно только с согласия пациента. Это тесно связано с человеческим *достоинством*, достоинством личности, право на защиту которого закреплено в статье 21 Конституции РФ. Именно в этой статье содержится и прямой запрет на проведение медицинских опытов без добровольного согласия подопытного.

Требования к согласию пациента на вмешательство

Чтобы соответствовать требованиям, вытекающим из упомянутых прав личности, согласие на медицинское вмешательство должно быть добровольным. Ведь “согласие”, данное под давлением (например, под давлением врачебного авторитета) или под косвенным принуждением (например, эмоционально окрашенное очерчивание перспектив развития патологии), не является, по сути, согласием; его трудно назвать волеизъявлением “*соглашающегося*”, т.к. оно отражает не его волю, а волю того, кто оказывает давление. Но чтобы иметь возможность дать действительно добровольное согласие, пациент, не обладающий медицинскими знаниями, должен получить в доступной форме необходимый для принятия решения объем информации от врача [2]. Поэтому медицинское законодательство и называет необходимое для вмешательства согласие пациента информированным и добровольным. Конкретизируя требования, предъявляемые к ИДС, исходя из положений Конституции, статья 20 Федерального Закона “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” (323-ФЗ от 21.11.2011) определяет, что согласие пациента должно быть дано предварительно, добровольно и на основании предоставленной медработником в доступной форме полной информации о целях, методах оказания медицинской по-

мощи, связанном с нею риске, её возможных вариантах, последствиях и предполагаемых результатах; здесь речь идет об информированности. Следует рассмотреть каждый аспект отдельно.

Предварительность. Предварительность согласия означает, что пациент должен принять и изъяснить свое решение *до* вмешательства. Потенциально проблематичными здесь являются случаи, когда неизвестные ранее патологии обнаруживаются во время вмешательства: понятно, что согласия на устранение подобных патологий пациент дать не мог, т.к. не знал о них. В плановой кардиохирургии подобные случаи представляют собой, скорее, исключение, ведь перед плановыми операциями проводится тщательное обследование. Однако, если говорить о хирургии пороков, аневризм и опухолей, а тем более в неотложной хирургии, объем вмешательства может оказаться более обширным. В связи с этим при фиксации факта дачи пациентом информированного добровольного согласия на кардиохирургическое вмешательство следует оговаривать порядок действий врачей при обнаружении ранее неизвестных патологий либо в целом необходимости изменить объем и тактику вмешательства. При этом, с медицинской точки зрения, подобное изменение может быть как частью исходной стратегии лечения, так и результатом смены стратегии ввиду новых обстоятельств.

Добровольность. Добровольность предполагает отсутствие давления на пациента при принятии им решения о согласии на медицинское вмешательство или на отказ от него. Вот как описывается этот аспект в контексте Конвенции Овьедо — международного документа, посвященного правам человека в биомедицине [3]: “...заинтересованное лицо не должно подвергаться необоснованному давлению или влиянию. Даже незначительное давление на лицо, находящееся в уязвимом положении, может создать у него впечатление, что оно обязано дать свое согласие вопреки своей воле” и “любое давление подразумевает оказание влияния на заинтересованное лицо, которое, при отсутствии давления, не дало бы своего согласия”.

Конечно, приведенные формулировки являются довольно формальными: любой больной находится в уязвимом положении в силу своей болезни и отсутствия медицинских знаний. Врач оказывает мотивирующее влияние на пациента, предлагая ему пути лечения. В медицинской практике этого не избежать. Более правильным критерием для разграничения допустимого и недопустимого влияния представляется наличие или отсутствие прямой связи с болезнью пациента мотивации врача и приводимых им в пользу вмешательства аргументов. Чем слабее связь этих аргументов с болезнью, тем более необоснованным можно считать оказываемое давление. Если, например, врач правдиво говорит пациенту, что в случае

отказа от операции болезнь создаст угрозу жизни, то прямая связь налицо. Если врач мотивирован не заботой о здоровье пациента, а, например, собственной карьерой, а тем более финансовой составляющей, то прямая связь явно отсутствует. Если же врач озабочен здоровьем сомневающегося пациента и пытается убедить его, апеллируя, например, к ответственности пациента перед его родственниками (вроде “из-за болезни вы не сможете помогать вашим престарелым родителям”), то такой случай можно было рассматривать как пограничный и, в случае возникновения спора, оставить его квалификацию на усмотрение судов. Но в данном случае нужно также учитывать, что точка зрения врача основана на его знании и его опыте, она не включает опыт пациента о жизни, “жизненном мире” пациента, поэтому баланс между давлением на пациента действительно во благо и давлением ввиду убеждённости врача непросто поддерживать, и это требует высокого уровня коммуникативных компетенций [4].

Информированность. В области кардиохирургии аспект информированности согласия представляется проблематичным, ведь не имеющему медицинских знаний пациенту трудно представить себе процессы, происходящие в сердечно-сосудистой системе, последствия воздействия на эти процессы или отказа от вмешательства. Пациент *непосредственно* не ощутит полезного результата вмешательства, в то время как, например, слова оториноларинголога о том, что “нос будет заложен” или “ухо перестанет болеть” дают пациенту возможность на чувственном уровне оценить пользу вмешательства и сопоставить ее с рисками. Даже предвосхищаемый результат в виде прекращения приступов стенокардии или избавления от одышки — есть опосредованный клинический результат тех действий, которые совершены хирургом, и на которые, собственно, пациент и даёт согласие. Информирование в области кардиохирургии происходит на уровне теоретическом, далеко не всегда врач может оперировать понятиями, не требующими дополнительного разъяснения. А если так, то пациент вынужден во многом “верить на слово” врачу, подчиняться его профессиональному авторитету при принятии решения о согласии или несогласии на вмешательство. Как видно, в кардиохирургии понятие информированности ИДС тесно связано с понятием добровольности. Это налагает на врача обязанность уделять больше внимания доступности своих объяснений и восприятию пациентом получаемой информации.

Для фиксации факта дачи согласия оно подписывается пациентом или, в определенных случаях, его законным представителем. Здесь следует учитывать, что пациенты в области кардиохирургии, имея патологию кровообращения, могут иметь и когнитивные либо аффективные особенности, быть, напри-

мер, раздражительными, склонными к конфликтам. В целом соматическое состояние создаёт основу для психосоциального функционирования [5]. Поэтому тщательная фиксация факта (а желательно и процедуры) дачи ИДС особенно важна ввиду возможных юридических разбирательств, т.к. может послужить доказательством, используемым в дальнейшем для разрешения споров.

Таким образом, исходя из ключевых нормативных правовых актов, исходя из этических императивов, к понятию и процедуре дачи ИДС возникает целый ряд вопросов. Ключевые из них: 1) влияние на решение пациента и коммуникативная роль медицинского работника, получающего согласие; 2) объём информирования и степень понимания пациентом реальной ситуации; 3) психосоматический статус пациента в связи с ситуацией оказания помощи и информацией о заболевании [6]. Отвечая на эти вопросы, следует обратиться к понятию *власти врача* [7].

Власть врача как фактор медицинского вмешательства

Клиническая медицина соединяет биомедицинскую практику с практикой взаимодействия двух субъектов, личностей: врача и пациента. Для того, чтобы разобраться в логике правовых аспектов ИДС, стоит установить отношения субъектов, провоцирующие появление конкретной (правовой) необходимости фиксации взаимодействия между врачом и пациентом. Если представить модель взаимоотношений в виде кейса, каждую из деталей которой можно декодировать, то помимо правовых аспектов ИДС возникнет перспектива смежных проблем.

И врач, и пациент являются людьми, личностями: социальными, правовыми, этическими субъектами. Коммуникация врач-пациент находится в специальном контексте и несёт в себе особенности “помогающих” профессий¹. Необходимость взаимодействия людей и естественная соматическая потребность “человеку нужен человек” по сути и порождает культуру врачевания. Рассматривая фигуру врача с точки зрения права, очевидно, что врач наделён профессиональными обязанностями, он принадлежит к медицинскому сообществу и отвечает за свою деятельность на основании Федерального закона. Существует формальное представление о том, *что* врач может делать и чего он не должен допустить в своей профессиональной практике. Тем не менее личность врача обладает собственной философией и мотивами, индивидуальным отношением к специфике профессии и сомато-психологической специфики пациентов в рамках той или иной группы нозологий. Чтобы врач-личность и врач-профессионал не противоречили друг другу в контексте медицины,

¹ Профессии врача как концепту присуща этическая черта добродетели, при этом характер этой составляющей можно рассматривать отдельно с психологической точки зрения, например, в рамках феномена патологической заботы.

существуют нормы: деонтология (понятие долга врача) и закон.

Поскольку невозможно заранее запрограммировать поведение, нормирование взаимодействий — формулирование норм права — будет динамичным и многофакторным даже при условии конкретизации правовых ограничений действий и артикуляции санкций. Развитие наук о человеке служит катализатором экспериментов с различными междисциплинарными концепциями взаимодействия врача и пациента, где правовой аспект служит своеобразной “критической чертой”, которую лучше не преступать, и где она служит триггером бюрократического процесса, соответствие которому, в свою очередь, даёт возможность дистанцироваться от опасных с точки зрения закона ситуаций и их последствий. Так, получение врачом социального статуса медицинского работника номинально нейтрализует саму возможность формирования преступного мотива или умысла — но в то же время наделяет врача неотъемлемой профессиональной привилегией — дискурсивной властью [8]. *Естественные* отношения врача и пациента содержат в своей основе неотъемлемую, присущую им черту, отличительную от других типов социальных связей, в т.ч. коммерциализированных, которая определяет норму их взаимодействия. Эта черта — наличие *жизненноважного запроса* пациента. Пациент же, не обладая компетенциями в области кардиохирургии, заведомо делегирует разработку решений по этой части врачу, оставаясь при этом личностью, этическим и правовым субъектом, как и врач.

Таким образом, в модели взаимоотношений ощущается сущностная проблема: *дискурсивная власть врача граничит с субъектностью пациента*. В некоторых ситуациях пациент теряет субъектность по физиологическим причинам. И эту проблему решает как понятие законного представителя, так и не правовая норма, но концепция пациентоориентированности, вбирающая в себя правовые и биоэтические аспекты, предусматривающая ситуации форс-мажора и невозможности принятия пациентом решения как личностью. Достоинство и долг врача

подразумеваются априори в связи с доверием пациента. Такая социально-медико-правовая модель и является реализацией негласного запроса пациента на квалифицированную помощь. Так или иначе, пациент не конкурирует с врачом, а вступает с ним во взаимодействие в рамках медицинской культуры, формировавшейся не одну тысячу лет.

ИДС в контексте рассуждения выше является *следствием запроса пациента* (результатом реализации права пациента на квалифицированную медицинскую помощь), реализацией уже принятого пациентом решения и формальным результатом обращения к врачу — фиксацией этого факта. ИДС также служит горизонтальной бюрократической нормой — своеобразной фиксацией взаимодействия врача и пациента для защиты от предполагаемых санкций.

Заключение

Потенциально неразрешимая сложность отношений врача и пациента, требуя на практике довольно однозначных решений и правовой оценки, может быть смягчена полноценным выстраиванием коммуникации вокруг факта оказания медицинской помощи. Особенно это важно в современной медицине, когда существует возможность научного анализа “побочных” эффектов немедицинских действий или психосоматических эффектов коммуникации. При получении ИДС перед вмешательством, в частности, кардиохирургическим, обязательно следует оговорить варианты действий при обнаружении ранее неизвестных патологий. Мотивация и аргументы врача должны быть максимально тесно связаны с болезнью. При этом следует уделять особое внимание пониманию пациентом объяснений врача, а обобщённой задачей взаимодействия должно быть формирование конструктивного отношения пациента к ситуации заболевания. Согласие или отказ должны тщательно фиксироваться.

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

Литература/References

1. Taratukhin EO. Patient's personality: an interdisciplinary approach to cardiovascular pathology. Russ J Cardiol. 2014;(9):22-5. (In Russ.) Таратухин Е.О. Личность больного: междисциплинарный подход в работе с кардиологической патологией. Российский кардиологический журнал. 2014;(9):22-5. doi:10.15829/1560-4071-2014-9-22-25.
2. Sokova E. Informed voluntary consent of the patient: legal status and practical significance. Glavvrach. 2020;(5). (In Russ.) Сокова Е. Информированное добровольное согласие пациента: правовой статус и практическое значение. Главврач. 2020;(5). doi:10.33920/med-03-2005-07.
3. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. <https://rm.coe.int/168007cf98>.
4. Taratukhin EO, Kudinova MA, Shaydyuk OYu, et al. Person-centered interview as a tool for clinical work in myocardial infarction setting. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):34-9. (In Russ.) Таратухин Е.О., Кудинова М.А., Шайдюк О.Ю. и др. Человекоцентрированное интервью как инструмент клинической работы с больными инфарктом миокарда. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-34-39.
5. Taratukhin EO. Risk factors hierarchy. Russian Journal of Cardiology. 2017;(9):28-33. (In Russ.) Таратухин Е.О. Иерархия факторов риска. Российский кардиологический журнал. 2017;(9):28-33. doi:10.15829/1560-4071-2017-9-28-33.
6. Semiokhina AS, Taratukhin EO, Bayandin NL, et al. Life quality in one year after myocardial infarction with incomplete revascularization. Russian Journal of Cardiology. 2017;(1):102-5. (In Russ.) Семиохина А.С., Таратухин Е.О., Баяндин Н.Л. и др. Качество жизни у пациентов через год после перенесённого инфаркта миокарда с неполной реваскуляризацией. Российский кардиологический журнал. 2017;(1):102-5. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-102-105.
7. Furst LR. Between doctors and patients: The changing balance of power. University of Virginia Press. 1998. ISBN: 978-0813917559.
8. Foucault M. Intellectuals and power. Language, counter-memory, practice. Cornell University Press. 2021:205-17. ISBN: 9780801492044.

Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС

Конради А. О.¹, Галявич А. С.², Кашталап В. В.³, Лопатин Ю. М.⁴, Лямина Н. П.⁵, Недогода С. В.⁴, Недошивин А. О.¹, Нечаева Г. И.⁶, Ратова Л. Г.¹, Шапошник И. И.⁷ от имени участников программы КОНСОНАНС*

Цель. Оценить эффективность, безопасность и долгосрочную приверженность терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) у больных артериальной гипертензией (АГ) 1-2 степени, не достигших контроля артериального давления (АД) на предшествующей терапии либо не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике.

Материал и методы. В многоцентровую открытую наблюдательную программу было включено 524 пациента с АГ 1-2 степени тяжести, не принимавших антигипертензивную терапию или не достигших целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, переведенные на терапию Консиларом-Д24 не позднее 2 нед. до начала участия в программе, подписавшие письменное информированное согласие на участие в программе. В популяцию безопасности включены все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу фиксированной комбинации рамиприла/индапамида и посетили после этого лечащего врача хотя бы 1 раз за время участия в программе. В популяцию эффективности (популяция пациентов по протоколу) включены все пациенты популяции безопасности, которые завершили исследование в соответствии с протоколом (n=511). Оценивались динамика клинического систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) и частоты сердечных сокращений исходно, через 0,5; 1; 3 и 6 мес. лечения. Был проведен апостериорный подгрупповой анализ изменения АД и частоты сердечных сокращений в зависимости от возраста, пола и исходного индекса массы тела.

Результаты. Фиксированная комбинация рамиприла с индапамидом достоверно снизила САД и ДАД через 2 нед. лечения ($-20,9 \pm 10,1$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$ и $-10,1 \pm 6,7$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$, соответственно) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичное значительное снижение САД и ДАД было через 6 мес. лечения ($-30,0 \pm 9,5$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$ и $-14,8 \pm 7,0$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем. Целевого уровня клинического АД $< 140/90$ мм рт.ст. через 2 нед. лечения достигли 378 (74,0%) пациентов, через 6 мес. лечения 505 (98,8% пациентов). Индивидуального целевого уровня АД $120-129/70-79$ мм рт.ст. для пациентов в возрасте до 65 лет и $130-139/70-79$ мм рт.ст. для пациентов 65 лет и старше через 3 мес. достигли 77,5%, и через 6 мес. лечения 81,2% пациентов. Снижение САД и ДАД было одинаково эффективно у участников программы, независимо от возраста, пола, индекса массы тела, предшествующей антигипертензивной терапии и назначенной дозы фиксированной комбинации рамиприла/индапамида. Большинство из зарегистрированных нежелательных явлений были легкими, наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль (1,0%) и кашель (0,6%).

Заключение. Несмотря на ограничения, присущие наблюдательным исследованиям, программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. у пациентов с АГ. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида позволило существенно улучшить контроль АД и достигнуть даже более низких индивидуальных целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ.

Ключевые слова: антигипертензивная терапия, комбинированная терапия, рамиприл, индапамид.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург;

²ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань; ³ФГБУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Минздрава России, Кемерово; ⁴ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград; ⁵ГАУЗ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, Москва; ⁶ФГБОУ ВО ОмГМУ

Минздрава России, Омск; ⁷ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия.

Конради А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН; зам. генерального директора по научной работе; руководитель НИО артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, ORCID: 0000-0001-8744-7144, ResearcherID: J-7353-2019, Лямина Н. П. — д.м.н., профессор, зав. отделом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0001-5981-1754, ResearcherID: O-4656-2014, Недошивин А. О. — д.м.н., профессор, ученый секретарь, ORCID: 0000-0001-8892-6411, Нечаева Г. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и семейной медицины ДПО, ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Ратова Л. Г.* — к.м.н., с.н.с., ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой протективной внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
ratova_lg@almazovcentre.ru

#Участники программы КОНСОНАНС, соавторы статьи:

Волгоград: Атаманчук Н. М., Воробьева С. Г., Гаврилова В. Г., Кочкина Т. Г., Мельникова Е. А., Скрипко И. Ю., Спицина Т. Ю., Чикун Л. Ю.; **Казань:** Балева Л. В., Галеева З. М., Гришова Ю. Н., Иванова А. П., Идиятуллина В. Р., Клементьева А. Г., Хамедова М. Ш.; **Кемерово:** Беккер Ю. О., Дербенёва О. В., Корнилова Н. В., Лисина С. В., Лунегов Д. Г., Овсянникова Н. С.; **Омск:** Адамова Н. А., Братишко И. А., Булахова Е. Ю., Приходько Е. П., Танышина Т. Н., Федорова Е. М.; **Санкт-Петербург:** Ионов М. В., Авдонина Н. Г., Лебедева В. К., Медведева Е. А.; **Саратов:** Дмитриева Т. С., Каламина Е. Ф., Михайлова Е. А., Рязанова Е. В., Тяпкина А. Е., Ястребова М. Б.; **Уфа:** Гиляева Э. Ф., Бояринова Н. В., Губаева И. Р., Кашапова Р. Ф., Мухамедьянова А. Р., Насыров К. Р., Смильгина О. Ю., Юнусова А. М., Юсупова Р. В., Янбекова С. И.; **Челябинск:** Аняева А. А., Голышева И. В., Евдокимова С. Р., Лукина Ю. Е., Молодцева Е. Ю., Пашинина А. В., Пустовалова И. А., Редькина М. В., Суровцева И. В., Фанина Э. Р.

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокатор, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМТ — индекс массы тела, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, РФ — Российская Федерация, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 28.08.2021

Рецензия получена 13.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Конради А. О., Галявич А. С., Кашталап В. В., Лопатин Ю. М., Лямина Н. П., Недогода С. В., Недошивин А. О., Нечаева Г. И., Ратова Л. Г., Шапошник И. И. от имени участников программы КОНСОНАНС. Реальная эффективность и безопасность препарата Консилар-Д24 у пациентов с артериальной гипертензией по данным программы КОНСОНАНС. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4651. doi:10.15829/1560-4071-2021-4651

Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program

Konradi A. O.¹, Galyavich A. S.², Kashtalap V. V.³, Lopatin Yu. M.⁴, Lyamina N. P.⁵, Nedogoda S. V.⁴, Nedoshivin A. O.¹, Nechaeva G. I.⁶, Ratova L. G.¹, Shaposhnik I. I.⁷ on behalf of the KONSONANS program participants[#]

Aim. In practice, to evaluate the efficacy, safety and long-term adherence to therapy with a fixed-dose combination of ramipril/indapamide (Konsilar-D24) in patients with grade 1-2 hypertension (HTN) who have not achieved blood pressure (BP) control with prior therapy or have not taken antihypertensive therapy.

Material and methods. This multicenter open-label observational program included 524 patients with grade 1-2 HTN who did not take antihypertensive therapy or did not reach the target BP level with mono or dual antihypertensive therapy, as well as patients shifted to Konsilar-D24 therapy no later than two weeks before the start of the program. All patients signed a written informed consent to participate in the program. The safety analysis set includes all patients who have taken at least one dose of a fixed-dose combination of ramipril/indapamide and have visited physician at least once during the program. The effectiveness analysis set included all patients in the safety population who completed the study in accordance with protocol (n=511). Clinical systolic blood pressure (SBP), diastolic BP (DBP) and heart rate were assessed at baseline, as well as at 0,5, 1, 3 and 6 months of treatment. A post hoc subgroup analysis of changes in BP and heart rate was performed depending on age, sex and baseline body mass index.

Results. The fixed-dose combination of ramipril with indapamide significantly reduced SBP and DBP after 2-week treatment ($-20,9 \pm 10,1$ mm Hg; $p < 0,0001$ and $-10,1 \pm 6,7$ mm Hg; $p < 0,0001$, respectively) compared with baseline. A similar significant decrease in SBP and DBP was observed after 6-month treatment ($-30,0 \pm 9,5$ mm Hg; $p < 0,0001$ and $-14,8 \pm 7,0$ mm Hg; $p < 0,0001$) compared with baseline. Target clinical BP $< 140/90$ mm Hg after 2-week therapy reached 378 (74,0%) patients, while after 6 month — 505 (98,8%). Individual target blood pressure 120-129/70-79 mm Hg for patients under the age of 65 and 130-139/70-79 mm Hg for patients 65 years of age and older after 3 months reached 77,5% and after 6 months of treatment 81,2% of patients. The reduction in SBP and DBP was equally effective in participants, regardless of age, sex, body mass index, prior antihypertensive therapy and the prescribed dose of fixed-dose combination of ramipril/indapamide. Most of the reported adverse events were mild, while the most common adverse events were headache (1,0%) and cough (0,6%).

Conclusion. Despite the limitations inherent in observational studies, the KONSONANS program has demonstrated high efficacy and safety of fixed-dose combination of ramipril/indapamide taken once a day in hypertensive patients. Ramipril/indapamide fixed-dose combination therapy significantly improved BP control and achieved even lower individual target BP levels in the majority of hypertensive patients.

Keywords: antihypertensive therapy, combination therapy, ramipril, indapamide.

Relationships and Activities: none.

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; ²Kazan State Medical University, Kazan; ³Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; ⁴Volgograd State Medical University, Volgograd; ⁵Moscow Scientific and Practical Center for Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine DZM, Moscow; ⁶Omsk State Medical University, Omsk; ⁷South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812, ResearcherID: P-1547-2014, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, ResearcherID: L-6327-2015, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, ResearcherID: N-1491-2016, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0001-8744-7144, ResearcherID: J-7353-2019, Lyamina N. P. ORCID: 0000-0001-6939-3234, ResearcherID: M-4547-2014, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, ResearcherID: O-4656-2014, Nedoshivin A. O. ORCID: 0000-0001-8892-6411, Nechaeva G. I. ORCID: 0000-0002-2255-128X, ResearcherID: E-9250-2014, Ratova L. G.* ORCID: 0000-0002-3109-034X, ResearcherID: U-7767-2017, Shaposhnik I. I. ORCID: 0000-0002-7731-7730, ResearcherID: P-2221-2015.

*Corresponding author: ratova_lg@almazovcentre.ru

[#]Participants of the CONSONANCE program, co-authors of the article:

Volgograd: Atamanchuk N. M., Vorobyeva S. G., Gavrilova V. G., Kochkina T. G., Melnikova E. A., Skripko I. Yu., Spitsina T. Yu., Chikun L. Yu.; **Kazan:** Baleeva L. V., Galeeva Z. M., Grishova Yu. N., Ivanova A. P., Idiyatullina V. R., Klementyeva A. G., Khamedova M. Sh.; **Kemerovo:** Bekker Yu. O., Derbeneva O. V., Kornilova N. V., Lisina S. V., Lunegov D. G., Ovsyannikova N. S.; **Omsk:** Adamova N. A., Bratishko I. A., Bulakhova E. Yu., Prikhodko E. P., Tanshina T. N., Fedorova E. M.; **St. Petersburg:** Ionov M. V., Avdonina N. G., Lebedeva V. K., Medvedeva E. A.; **Saratov:** Dmitrieva T. S., Kalamina E. F., Mikhailova E. A., Ryazanova E. V., Tyapkina A. E., Yastrebova M. B.; **Ufa:** Gilyaeva E. F., Boyarinova N. V., Gubaeva I. R., Kashapova R. F., Mukhamedyanova A. R., Nasyrov K. R., Smilgina O. Yu., Yunusova A. M., Yusupova R. V., Yanbekova S. I.; **Chelyabinsk:** Ananyeva A. A., Golsheva I. V., Evdokimova S. R., Lukina Yu. E., Molodtseva E. Yu., Pashinina A. V., Pustovalova I. A., Redkina M. V., Surovtseva I. V., Fanina E. R.

Received: 28.08.2021 **Revision Received:** 13.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Konradi A. O., Galyavich A. S., Kashtalap V. V., Lopatin Yu. M., Lyamina N. P., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nechaeva G. I., Ratova L. G., Shaposhnik I. I. on behalf of the KONSONANS program participants. Practical efficacy and safety of Konsilar D24 in patients with hypertension: data from the KONSONANS program. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4651. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4651

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицируемым фактором риска как сердечно-сосудистой, так и общей заболеваемости и смертности как во всем мире, так и в Российской Федерации (РФ) [1-3]. В мире примерно каждый четвертый взрослый человек страдает АГ [2], а в РФ распространенность АГ достигает 44,2% [3]. За последние 15 лет распространенность АГ существенно не менялась и колебалась вокруг 40%, однако в 2013-2017гг произошел резкий скачок распространенности АГ преимущественно за счет мужчин, в то время как в более ранние периоды времени АГ долгие годы преобладала среди женщин [3]. Увеличение частоты

встречаемости повышенного артериального давления (АД) можно объяснить ростом продолжительности жизни населения и старением [4], а также влиянием таких факторов сердечно-сосудистого риска, как ожирение, курение и т.д. [3].

В лечении АГ сочетаются нефармакологические методы (изменение образа жизни) и медикаментозная терапия различными классами антигипертензивных препаратов (АГП) в виде моно- или комбинированной терапии [5]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC)/Европейского общества гипертензии (ESH) 2018г [5] и Российских рекомендациях "Артериальная гипертензия у взрослых"

2020г [6] указано, что все 5 основных классов АГП — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и диуретики одинаково эффективны для контроля АД. Некоторые классы АГП могут быть более или менее предпочтительны в зависимости от конкретной клинической ситуации. При этом большей части пациентов с АГ (кроме пациентов низкого риска с АД <150/90 мм рт.ст., пациентов ≥80 лет, пациентов с синдромом старческой астении) в качестве стартовой терапии рекомендована комбинация двух АГП, предпочтительно, фиксированная, для улучшения приверженности к терапии. Предпочтительные двухкомпонентные комбинации должны включать блокатор ренин-ангиотензиновой системы (иАПФ или БРА) и диуретик или дигидропиридиновый БКК [6].

иАПФ эффективно снижают заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, однако не все представители этого класса АГП одинаково эффективно контролируют АД и улучшают прогноз. Среди иАПФ можно выделить рамиприл, который обладает превосходными терапевтическими эффектами по сравнению с большинством других доступных иАПФ [7]. Клиническая эффективность применения рамиприла у пациентов с АГ подтверждена многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями (РКИ) [8–11]. Для рамиприла доказаны кардио- и нефропротективные эффекты [12], высокая эффективность в отношении улучшения прогноза у пациентов с инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью [13], у пациентов после реваскуляризации миокарда [14]. Знаковым для кардиологии стало исследование НОРЕ, доказавшее высокую эффективность рамиприла в профилактике сердечно-сосудистых событий и снижения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском [15]. После публикации результатов исследования НОРЕ существенно изменилась тактика применения иАПФ. В частности, в Канаде в провинции Онтарио частота применения рамиприла возросла более чем в четыре раза [16]. К сожалению, в России значимого увеличения частоты назначения рамиприла не произошло, и врачи продолжают использовать другие иАПФ (например, лизиноприл или эналаприл), не имеющие доказательств эффективности у пациентов высокого риска [7].

Диуретики были самыми популярными препаратами для лечения гипертонии >30 лет, начиная с момента их клинического использования в 1957г [17]. Диуретики оказывают выраженный антигипертензивный эффект и остаются краеугольным камнем антигипертензивной терапии. Единственный тиазидоподобный сульфонамидный диуретик, специ-

ально разработанный для лечения АГ, — индапамид, доказал свою высокую антигипертензивную эффективность [18–21]. Индапамид, в отличие от других диуретиков, метаболически нейтрален и не оказывает отрицательного влияния на липидный [22] и углеводный обмен [23]. Индапамид как диуретик со свойствами антагониста кальция обладает двойным действием, оказывая быстрый эффект за счет натрийуретического действия и долговременный антигипертензивный эффект за счет прямого вазодилатирующего действия, блокируя медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, повышая синтез простаглицина в артериолах и простаглицина Е2 в почках и подавляя синтез эндотелийзависимого вазоконстрикторного фактора [24]. Индапамид продемонстрировал способность значительно снижать риск инсульта, сердечной недостаточности, общую смертность [25], что позволяет считать индапамид диуретиком первого выбора для комбинированной терапии АГ.

Комбинация иАПФ с тиазидным или тиазидоподобным диуретиком является наиболее часто назначаемой из всех нефиксированных и фиксированных комбинаций антигипертензивных лекарственных препаратов. Консилар-Д24 первая отечественная оригинальная фиксированная комбинация тиазидоподобного диуретика индапамида и иАПФ рамиприла для лечения пациентов с АГ. Хотя эффективность и безопасность рамиприла и индапамида у пациентов с АГ хорошо изучены, крупномасштабных исследований эффективности и безопасности их фиксированной комбинации в условиях реальной клинической практики в РФ не проводилось. Этот вопрос особенно актуален с учетом высокой частоты приема АГП и низкой частоты контроля АД в российской популяции [26]. В программе КОНСОНАНС оценивалась эффективность, безопасность и долгосрочная приверженность терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) у больных АГ 1–2 степени, не достигших контроля АД на предшествующей терапии или не принимавших антигипертензивную терапию, в реальной клинической практике. В этой статье мы представляем некоторые результаты этой программы.

Материал и методы

Дизайн программы и участники. Открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная не интервенционная многоцентровая программа “определение эффективности и переносимости терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (КОНСилар-Д24) в рутинной клинической практике у пациентов с артериальной гипертонией 1–2 степени как при переводе с предшествующей неэффективной терапии, так и у пациентов, ранее не получавших лечение” — программа “Консонанс”

проводилась в 8 городах Российской Федерации с февраля по ноябрь 2019г. Программа проводилась в соответствии с ФЗ № 323 “Об основах охраны здоровья граждан”, ФЗ № 61 “Об обращении лекарственных средств”, Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964г в редакции 2013г и другими применимыми на территории Российской Федерации нормативными документами. Все включенные пациенты подписали письменное информированное согласие до начала участия в программе. Протокол программы и соответствующая документация были одобрены независимым этическим комитетом ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Министерства здравоохранения РФ.

В программу включались пациенты обоего пола в возрасте от 18 лет и старше с АГ 1-2 степени тяжести, не принимавшие антигипертензивную терапию или не достигшие целевого уровня АД на фоне моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии, а также пациенты, переведенные на терапию Консиларом-Д24 не позднее 2 нед. до начала участия в программе, подписавшие письменное информированное согласие на участие в программе. Пациенты переводились на Консилар-Д24 по решению лечащего врача в силу недостаточной эффективности предшествующей терапии или в случае её отсутствия в соответствии с показаниями или включались на фоне приема препарата Консилар-Д24 длительностью не >2 нед. до включения в программу. Не включались в программу пациенты с симптоматическими формами АГ; при АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. на фоне монотерапии или $\geq 160/100$ мм рт.ст. на фоне лечения комбинацией двух АГП; принимающие 3 и более АГП в виде свободной или фиксированной комбинации; перенесшие инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию или нарушение мозгового кровообращения <1 года назад; пациенты с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса; с сахарным диабетом 1 типа или декомпенсацией сахарного диабета 2 типа; при наличии противопоказаний или отмеченной ранее непереносимостью иАПФ и/или диуретиков; при невозможности понять суть программы и следовать рекомендациям врача; при наличии противопоказаний к назначению Консилара-Д24 в соответствии с инструкцией по медицинскому применению; при любых других состояниях, затрудняющих, по мнению врача, участие в программе.

Все исследуемые показатели регистрировались исходно, через 0,5 (± 2 дня), 1 (± 4 дня), 3 (± 7 дней) и 6 (± 7 дней) мес. лечения. При первом (исходном) визите после получения информированного согласия собирались демографические данные, анамнез болезни, анамнез ранее принимавшихся АГП, сопутствующая лекарственная терапия, имеющиеся данные анализов и обследований, выполненных ранее по назначению

лечащего врача. На каждом визите выполнялся сбор жалоб, опрос по принимаемым лекарственным препаратам, оценка нежелательных явлений, физикальное обследование, включая изменение веса, измерение АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС), коррекция антигипертензивной терапии при необходимости. На каждом визите пациенты самостоятельно заполняли два опросника — оценивали самочувствие по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и заполняли опросник Мориски-Грина.

Измерение АД и частоты пульса. АД измерялось в соответствии с рекомендациями ESC/ESH [5]. Измерение АД проводилось в положении пациента сидя после 5-минутного отдыха. АД измеряли на плече 3 раза с интервалом в 1 мин с помощью ручного или автоматического тонометра. Результаты измерения АД регистрировались как среднее значение трех измерений. В случае использования автоматического тонометра регистрировали частоту пульса, измеренную прибором. В случае использования ручного тонометра пульс измеряли перед регистрацией АД в течение 15 сек и полученный результат умножали на 4. Приверженность лечению оценивалась с помощью теста Мориски-Грина, субъективное самочувствие по данным ВАШ из опросника EQ5D на каждом визите. Все пациенты проводили домашнее мониторирование АД. В одном центре дополнительно выполнялась ультразвуковая доплерография почечных артерий с регистрацией скоростных показателей у 29 пациентов исходно и через 6 мес. лечения.

Выбор назначаемой дозы препарата для каждого пациента проводился врачом в соответствии с обычной медицинской практикой и инструкцией по применению препарата. Решение о смене дозы препарата, назначении дополнительных АГП принималось лечащим врачом с учетом достижения оптимального контроля АД и хорошей переносимости лечения. Диапазон используемых доз фиксированной комбинации рамиприла/индапамида составлял 2,5-10 мг и 0,625-2,5 мг, соответственно. Препарат принимался однократно утром.

Критерии эффективности. Первичными конечными точками эффективности в программе КОНСОНАНС были:

- динамика клинического АД в мм рт.ст.;
- достижение целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст.

Вторичные конечные точки включали в себя:

- достижение “целевого” САД <140 мм рт.ст.;
- достижение “целевого” ДАД <90 мм рт.ст.;
- число больных, ответивших на лечение, — снижение САД по крайней мере на 10 мм рт.ст. и/или его нормализация или снижение ДАД по крайней мере на 5 мм рт.ст. и/или его нормализация.

Другие первичные и вторичные конечные точки, которые оценивались в программе, будут представ-

Таблица 1

Исходные демографические характеристики участников программы КОНСОНАНС (популяция безопасности)

Мужчины (n (%))	172 (32,8)
Возраст, лет (mean (SD); мин-макс)	56,5 (11,4); 22-83
Возраст, 65 лет и старше (n (%))	133 (25,4)
ИМТ, кг/м ² (mean (SD); мин-макс)	28,2 (4,3); 18,2-50,0
ИМТ, >25 кг/м ² (n (%))	388 (74,0)
САД, мм рт.ст. (mean (SD); мин-макс)	152,9 (11,4); 140-176
ДАД, мм рт.ст. (mean (SD); мин-макс)	91,2 (6,4); 72,3-108,7
ЧСС, уд./мин (mean (SD); мин-макс)	73,0 (7,7); 50,7-100,0
Сердечно-сосудистые заболевания помимо АГ (n (%))	55 (10,5)
ИБС (n (%))	45 (8,6)
ИМ (n (%))	12 (2,3)
ХСН I-II ФК (n (%))	2 (0,4)
Нарушения ритма сердца (n (%))	18 (3,4)
ОНМК (n (%))	7 (1,3)
Сахарный диабет 2 типа (n (%))	37 (7,1)
Антигипертензивная терапия до включения в программу (n (%))	428 (81,7)
иАПФ (n (%))	152 (29,0)
БРА (n (%))	46 (8,8)
Диуретик (n (%))	18 (3,4)
дБКК (n (%))	9 (1,7)
БАБ (n (%))	19 (3,6)
Двухкомпонентная терапия (n (%))	184 (35,1)
иАПФ + диуретик (n (%))	39 (7,4)
Консилар-Д24 последние 2 нед. до включения в программу (n (%))	20 (3,8)
иАПФ + дБКК (n (%))	12 (2,3)
иАПФ + БАБ (n (%))	39 (7,4)
БРА + диуретик (n (%))	22 (4,2)
БРА + дБКК (n (%))	9 (1,7)
БРА + БАБ (n (%))	24 (4,6)
БКК + Диуретик (n (%))	4 (0,8)
дБКК + БАБ (n (%))	3 (0,6)
БАБ + Диуретик (n (%))	9 (1,7)
иАПФ + Агонист имидазолиновых рецепторов (n (%))	3 (0,6)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БАБ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина II, ДАД — диастолическое артериальное давление, дБКК — дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.



Рис. 1. Дизайн и пациенты программы КОНСОНАНС.

лены в будущем. Также мы выполнили анализ подгрупп в субпопуляциях пациентов в зависимости от доз фиксированной комбинации рамиприла/индапамида; наличия или отсутствия антигипертензивной терапии при включении в программу; дополнительно получавших БАБ во время участия в программе. Также был проведен апостериорный подгрупповой анализ по первичным конечным точкам на основании возраста, пола и исходного индекса массы тела (ИМТ).

Безопасность оценивалась путем регистрации нежелательных явлений, мониторинга жалоб пациента и результатов физикальной программы при каждом посещении. Переносимость препарата определяется на основании частоты и тяжести побочных эффектов. При полном отсутствии у пациентов побочных эффектов делается вывод о хорошей переносимости исследуемой терапии.

Статистический анализ. Размер выборки не менее 500 участников рассчитан на основе ширины доверительного интервала 95% при 5% уровне значимости. Все пациенты, участвующие в программе, были разделены на 2 популяции — в популяцию безопасности включены все пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу фиксированной комбинации рамиприла/индапамида и посетили после этого лечащего врача хотя бы 1 раз в течение проведения программы. В популяцию эффективности (популяция пациентов по протоколу) включены все пациенты

популяции безопасности, которые завершили исследование в соответствии с протоколом и совершили визит через 6 мес. лечения. Статистический анализ был выполнен с использованием программы SAS. Количественные данные были оценены с использованием парного t-критерия Стьюдента.

Таблица 2

**Эффективность фиксированной комбинации рамиприла/индапамида у пациентов с АГ
(популяция эффективности): АД и частота пульса**

Основная эффективность (n=511)	САД, Mean±SD	p*	ДАД, Mean±SD	p*	ЧСС, Mean±SD	p*
Исходно	153,0±8,2		91,3±6,4		73,1±7,7	
2 нед. лечения	132,1±9,5		81,2±6,7		70,3±6,1	
Динамика исходно — 2 нед. лечения	-20,9±10,1	<0,0001	-10,1±6,7	<0,0001	-2,8±6,1	<0,001
1 мес. лечения	127,2±7,7		78,6±5,6		69,4±5,5	
Динамика 2 нед. — 1 мес. лечения	-4,9±6,7	<0,01	-2,6±5,0	<0,01	-0,9±4,7	нд
3 мес. лечения	124,4±6,6		76,9±5,3		68,7±5,3	
Динамика 1-3 мес. лечения	-2,8±5,7	<0,01	-1,7±5,0	<0,01	-0,7±4,6	нд
6 мес. лечения	123,0±6,4		76,4±4,9		68,3±5,3	
Динамика 3-6 мес. лечения	-1,4±4,7	<0,01	-0,4±4,1	нд	-0,5±4,1	нд
Динамика исходно — 6 мес. лечения	-30,0±9,5	<0,0001	-14,8±7,0	<0,0001	-4,8±8,0	<0,001

Примечание: * — парный t-критерий; значение $p < 0,05$ считалось значимым; нд — недостоверно.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Результаты

В программе приняли участие 524 пациента из 8 городов РФ. Все пациенты были включены в анализ безопасности. Из популяции эффективности были исключены 3 пациента популяции безопасности, не завершившие участие в программе в связи с неявкой на любой визит (причина неизвестна), и пациенты, закончившие участие в исследовании по причине нежелательных явлений или по причине отзыва информированного согласия (рис. 1).

Исходные демографические и клинические характеристики пациентов популяции безопасности суммированы в таблице 1. Средний возраст участников программы составил $56,5 \pm 11,4$ года; 25,4% участников были в возрасте 65 лет и старше и 67,2% пациентов женщины. Все пациенты, включенные в программу, имели высокий и очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Среди участников программы 81,7% до включения в программу получали лечение АГП (табл. 1), из них монотерапию 46,6% и 2-компонентную антигипертензивную терапию 35,1%, в т.ч. фиксированными комбинациями АГП 8,0%. 62 пациента (11,8%) также принимали другие сопутствующие препараты, включая статины (5,5%), пероральные антикоагулянты и антитромбоцитарные препараты (4,8%) и прочие препараты (1,5%). Одну таблетку в день принимали 51,7%, две таблетки 23,3%, три и более таблетки 6,5% пациентов.

Средняя продолжительность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида за время участия в программе составила $173,6 \pm 34,4$ дня. Одну капсулу препарата в дозе 2,5 мг рамиприла и 0,625 мг индапамида принимали 194 пациента, одну капсулу препарата в дозе 5 мг рамиприла и 1,25 мг индапамида 322 пациента и 2 капсулы препарата в дозе 5 мг рамиприла и 1,25 мг индапамида 8 пациентов. Средняя суточная доза рамиприла составила $4,3 \pm 1,4$ мг (диапазон 2,5-10,0 мг), индапа-

мида $1,1 \pm 0,3$ мг (диапазон 0,625-2,5 мг). Таким образом, большинство (322 участника; 61,5%) получали среднюю суточную дозу рамиприла 5 мг, индапамида 1,25 мг. Неизменной дозой фиксированной комбинации рамиприла/индапамида оставалась у 453 (88,6%) пациентов, завершивших исследование согласно протоколу. У 32 (6,3%) пациентов доза препарата была изменена — у 8 (1,6%) пациентов доза была увеличена до 2 капсул в сут. (рамиприл/индапамид 10/2,5 мг); у 23 (4,5%) пациентов доза препарата была увеличена с рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг до рамиприл/индапамид 5/1,25 мг; у 1 пациента доза препарата была уменьшена с рамиприл/индапамид 5/1,25 мг до рамиприл/индапамид 2,5/0,625 мг. 111 (21,7%) пациентов при завершении участия в программе получали трёхкомпонентную антигипертензивную терапию по решению лечащего врача. Из них 41 (36,9%) принимали фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида в минимальной дозе — 2,5/0,625 мг в сут., соответственно. Большинство пациентов (105; 94,6%) принимали фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида + БАБ, назначенный по причине ишемической болезни сердца или из-за необходимости контроля ЧСС. 5 пациентов принимали фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида + антагонист кальция и 1 пациент фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида + агонист имидазолиновых рецепторов.

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида

В группе оценки эффективности наблюдалось значительное снижение среднего САД и ДАД через 2 нед. лечения ($-20,9 \pm 10,1$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$ и $-10,1 \pm 6,7$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$, соответственно) по сравнению с исходным уровнем. Аналогичное значительное снижение САД и ДАД было через 6 мес. лечения ($-30,0 \pm 9,5$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$ и $-14,8 \pm 7,0$ мм рт.ст.; $p < 0,0001$) по сравнению с исходным уровнем (табл. 2).

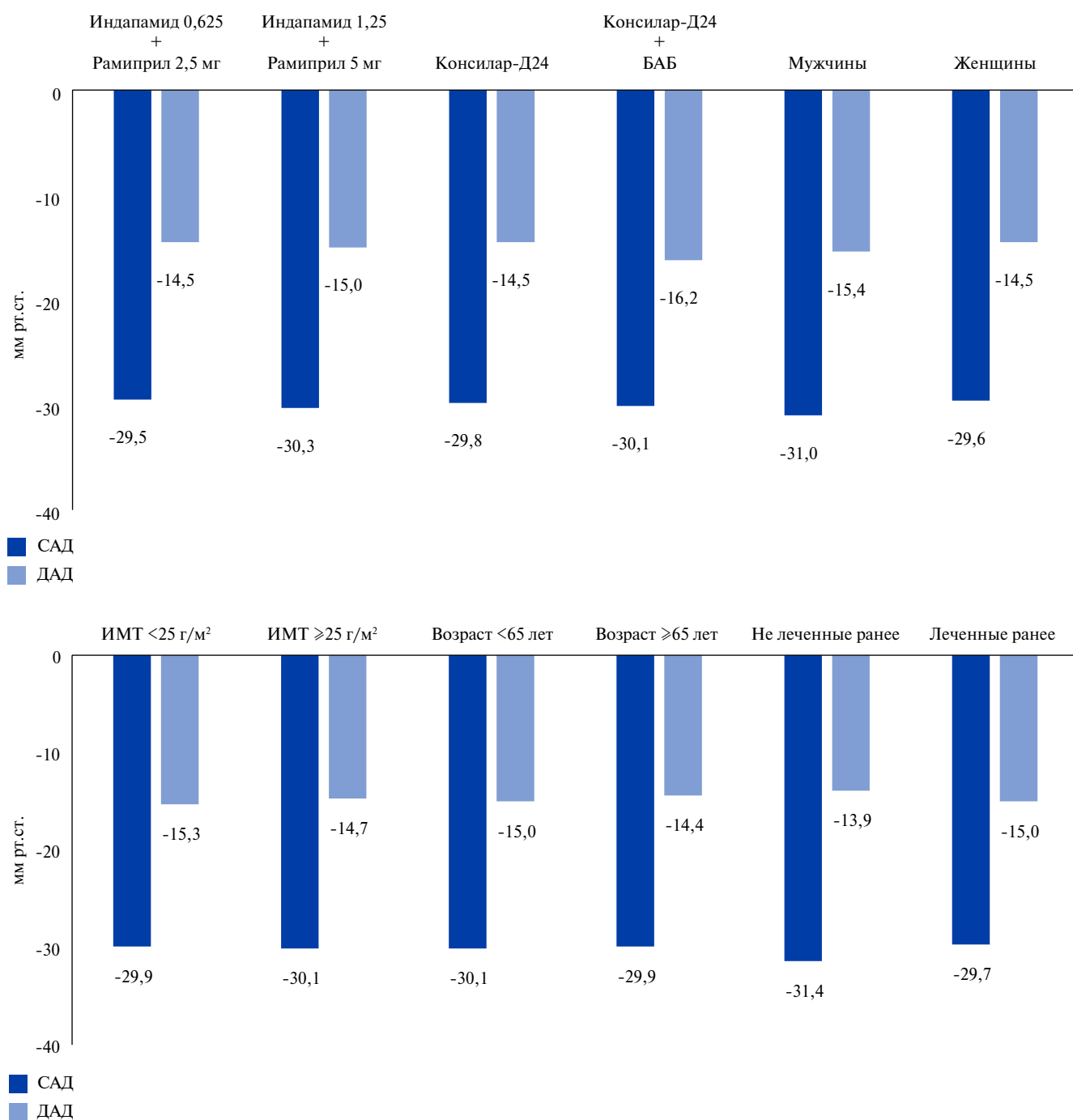


Рис. 2. Субанализ динамики АД через 6 мес. лечения по сравнению с исходным уровнем.

Примечание: достоверной разницы между группами не выявлено.

Сокращения: БАБ — бета-адреноблокатор, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление.

Целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст. через 2 нед. лечения достигли 378 (74,0%) пациентов, через 3 месяца 97,5%, и при завершении программы через 6 мес. лечения 505 (98,8% пациентов) (рис. 2).

Эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида по вторичной конечной точке

Целевого уровня САД <140 мм рт.ст. достигло 508 (99,4%) пациентов. Целевого уровня ДАД <90 мм

рт.ст. достигло 507 (99,2%) пациентов. Все пациенты ответили на лечение снижением САД по крайней мере на 10 мм рт.ст. и снижением ДАД по крайней мере на 5 мм рт.ст.

С учетом снижения целевого уровня АД в российских рекомендациях “Артериальная гипертензия у взрослых” 2020г [6] до 120-129/70-79 мм рт.ст. у большинства пациентов в возрасте до 65 лет был прове-

Таблица 3

Нежелательные явления и нежелательные реакции на препарат в популяции безопасности

НЯ	n	Серьезность НЯ	Связь с препаратом
Кашель	3	несерьезная	определенная
Головная боль	5	несерьезная	возможная
Полиурия	1	несерьезная	возможная
Никтурия	1	несерьезная	возможная
Гипергликемия	1	несерьезная	возможная
Гипертония утром	1	несерьезная	возможная
Тахикардия	1	несерьезная	возможная
Головокружение	1	несерьезная	возможная

Сокращение: НЯ — нежелательное явление.

ден дополнительный анализ эффективности фиксированной комбинации рамиприла/индапамида по этому критерию отдельно для пациентов до 65 лет и старше. Участие в программе в соответствии с протоколом завершили 384 пациента моложе 65 лет и 127 пациентов в возрасте 65 лет и старше. Среди пациентов до 65 лет целевого уровня САД 120-129 мм рт.ст. достигли 346 (90,1%) пациентов; целевого уровня ДАД 70-79 мм рт.ст. достигли 319 (83,1%) и целевого уровня АД 120-129/70-79 мм рт.ст. 301 (78,4%) пациент. Среди пациентов в возрасте 65 лет и старше целевого уровня САД 130-139 мм рт.ст. достигли все пациенты, целевого уровня ДАД 70-79 мм рт.ст. 114 (89,8%) и целевого уровня АД 130-139/70-79 мм рт.ст. 114 (89,8%) пациентов. В целом индивидуального целевого уровня АД, согласно рекомендациям, через 3 мес. лечения достигли 77,5%, и через 6 мес. 81,2% пациентов.

Подгрупповой анализ

Статистически значимое снижение САД и ДАД по сравнению с исходным уровнем наблюдалось во всех проанализированных субпопуляциях пациентов ($p < 0,0001$). Снижение САД и ДАД было одинаково эффективно у участников программы, независимо от возраста, пола, ИМТ, предшествующей антигипертензивной терапии и назначенной дозы фиксированной комбинации рамиприла/индапамида.

Безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида

Во время участия в программе 14 (2,7%) участников сообщили о нежелательных явлениях. Большинство побочных эффектов были легкими, связь с приемом фиксированной комбинации рамиприла/индапамида была оценена как определенная у 3 пациентов и как возможная у 11 пациентов. Препарат был отменен у 5 пациентов, остальные пациенты продолжили прием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида, у них нежелательные явления разрешились самостоятельно. Частота нежелательных явлений во время участия в программе представлена в таблице 3.

Обсуждение

В программе КОНСОНАНС продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. в сочетании с хорошим профилем безопасности. Частота контроля АД в программе существенно выше, чем в исследованиях ЭССЕ РФ и ЭССЕ РФ-2 [27, 28] и сопоставима с данными, полученными в РКИ для рамиприла или индапамида. Важно отметить, что различия, присущие исследуемым популяциям, при проведении эпидемиологических исследований, таких как ЭССЕ РФ, РКИ и исследований в реальной клинической практике, могут оказывать существенное влияние на наблюдаемую эффективность лечения. У нас отсутствовала возможность сравнить эффективность применения фиксированной комбинации рамиприла/индапамида в РКИ с данными, полученными в программе КОНСОНАНС, т.к. РКИ с такой фиксированной или нефиксированной комбинацией не проводились. Однако в 2010г в РФ были опубликованы результаты исследования СТРАТЕГИЯ А (Российская многоцентровая программа по оценке эффективности Нолипрела А форте у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем АД), в котором оценивалась возможность оптимизации лечения больных АГ высокого риска, не достигающих целевого уровня АД на фоне проводимой антигипертензивной терапии, путем присоединения новой формы — комбинации периндоприла аргинина/индапамида (Нолипрел А форте) [28]. По сравнению с программой КОНСОНАНС, в программе СТРАТЕГИЯ А пациенты принимали фиксированную комбинацию индапамида с другим иАПФ — периндоприла аргинином, но дозы индапамида, используемые в обеих комбинациях, были сходными. Пациентам программы СТРАТЕГИЯ А дополнительно к предшествующей антигипертензивной терапии была назначена комбинация периндоприла аргинин 5 мг/индапамид 1,25 мг (Нолипрел А форте 1 таблетка в сут.). Больным, ранее получавшим с антигипертензивной целью иАПФ или диуретики, эти препараты заменялись на Нолипрел А форте со следующего дня терапии. Через 4 нед. терапии при уровне САД ≥ 130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥ 80 мм рт.ст. доза Нолипрела А форте удваивалась (2 таблетки в сут. — периндоприла аргинин 10 мг/индапамид 2,5 мг), т.е. дозы периндоприла/индапамида, принимаемые пациентами, были исходно больше, чем дозы рамиприла/индапамида в программе КОНСОНАНС. Исходное клиническое АД участников исследования СТРАТЕГИЯ А было незначительно выше — $159,6 \pm 10,1/95,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. Через 12 нед. наблюдения Нолипрел А форте принимали 55,3% пациентов, Нолипрел А форте в сочетании с одним АГП и двумя АГП — 37,9 и 6,8% пациентов, соот-

ветственно. Увеличение дозы Нолипрела А форте до 2 таблеток потребовалось каждому 5-му больному (21,6%). В результате 12-нед. терапии целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст. был достигнут у 81,5% больных [28]. В программе КОНСОНАНС лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида характеризовалось высокой частотой достижения целевого уровня клинического АД <140/90 мм рт.ст. (97,5% через 3 и 98,8% пациентов через 6 мес. лечения), а более низких индивидуальных целевых уровней АД, согласно рекомендациям 2020г [6], достигли 77,5% и 81,2% пациентов через 3 и 6 мес. лечения. Различия в результатах, полученных в этих двух клинических программах, потенциально можно объяснить исходно большей величиной АД в программе СТРАТЕГИЯ А $159,6 \pm 10,1/95,5 \pm 6,9$ мм рт.ст. vs $153,0 \pm 8,2/91,3 \pm 6,4$ мм рт.ст. в программе КОНСОНАНС. Однако применяемые дозы периндоприла/индапамида в программе СТРАТЕГИЯ А были существенно выше, чем дозы рамиприла/индапамида в программе КОНСОНАНС, поэтому сходная частота достижения целевого уровня АД на фоне терапии фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида может быть обусловлена использованием другого иАПФ в комбинации с индапамидом, оказавшего решающее влияние на эффективность комбинации в целом. Снижение ЧСС на $4,8 \pm 8,0$, наблюдаемое в программе КОНСОНАНС, скорее всего было обусловлено увеличением частоты применения БАБ с 10,5% исходно до 20,5% пациентов при завершении участия в программе.

Наблюдательная программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность фиксированной комбинации рамиприла/индапамида (Консилар-Д24) для контроля АД независимо от возраста, пола и исходного ИМТ пациентов. Фиксированная комбинация рамиприла/индапамида была одинаково эффективна у пациентов, не принимавших антигипертензивную терапию при включении в программу, и у пациентов, переведенных с моно- или двухкомпонентной антигипертензивной терапии. Общая частота нежелательных явлений в программе КОНСОНАНС была ниже по сравнению с наблюдаемой в РКИ с рамиприлом. Возможно более низкая частота нежелательных явлений связана с тем, что большинство пациентов (81,7%), включенных в программу, уже имели предшествующий опыт антигипертензивной терапии, а одним из критериев исключения было наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости при назначении ингибиторов АПФ и/или диуретиков.

Приверженность лечению у пациентов с хроническими заболеваниями, особенно, АГ, крайне важна для достижения оптимальных результатов. Было показано, что плохая приверженность лечению является наиболее важной причиной плохого контроля АД [29]. Эффективность и простота схемы лечения в со-

четании с хорошим профилем переносимости значительно влияют на приверженность пациента лечению. За время участия в программе КОНСОНАНС только 13 (2,5%) пациентов прекратили прием фиксированной комбинации рамиприла/индапамида, из них 5 по причине нежелательных реакций и 8 из-за других причин, что несомненно свидетельствует о высокой приверженности лечению фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида (результаты теста Мориски-Грина и оценки самочувствия по данным ВАШ из опросника EQ5D не описаны в этой статье).

Ограничения исследования. Программа КОНСОНАНС, как и любая программа, проводимая в условиях реальной клинической практики, имеет несколько ограничений, связанных с ее дизайном. Во-первых, это открытая наблюдательная неконтролируемая проспективная не интервенционная многоцентровая программа, в которой все участники получали исследуемый препарат — фиксированную комбинацию рамиприла/индапамида. Во-вторых, у большинства пациентов, включенных в программу, имелись множественные факторы риска и/или сопутствующие не сердечно-сосудистые и сердечно-сосудистые заболевания, и большинство из них получали АГП. Таким образом, существует ограниченная возможность обобщения результатов программы на лиц с АГ и низким сердечно-сосудистым риском. В-третьих, все обсервационные программы имеют ограничения [30]. РКИ считаются золотым стандартом для определения эффективности и безопасности лечения, но строгие критерии включения/исключения в РКИ приводят к однородной исследуемой популяции, что ограничивает возможность обобщения их результатов до условий реальной клинической практики. Результаты наблюдательных программ дают важную дополнительную информацию об эффективности и безопасности лечения в реальной клинической практике. Таким образом, несмотря на перечисленные ограничения, программа КОНСОНАНС предоставляет новые данные, актуальные для повседневной работы врача.

Заключение

Несмотря на ограничения, присущие наблюдательным исследованиям, программа КОНСОНАНС продемонстрировала высокую эффективность и безопасность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида, принимаемой 1 раз/сут. у пациентов с АГ. Показана одинаковая эффективность лечения фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида у пациентов с АГ как на старте лечения, так и при замене неэффективной антигипертензивной терапии; при наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний; у пациентов разного возраста и пола; при наличии и отсутствии избыточного веса и ожирения. Лечение фиксированной комбинацией рамиприла/индапамида

позволило существенно улучшить контроль АД и достигнуть даже более низких индивидуальных целевых уровней АД у большинства пациентов с АГ.

Литература/References

- GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1659–724. doi:10.1016/S0140-6736(16)31679-8.
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. doi:10.1001/jama.2016.19043.
- Shalnova SA, Drapkina OM. Contribution of the ESSE-RF study to preventive healthcare in Russia. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(3):2602. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М. Значение исследования ЭССЕ-РФ для развития профилактики в России. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2602. doi:10.15829/1728-8800-2020-2602.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 2017;389(10064):37–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
- Williams B; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953–2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Konradi AO, Nedogoda SV, Nedoshivin AO, et al. Modern antihypertensive therapy: the effectiveness of a unique Russian fixed-dose combination of ramipril and indapamide. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3782. (In Russ.) Конради А.О., Недогода С.В., Недошивин А.О. и др. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3782. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3782.
- Frampton JE, Peters DH. Ramipril: an updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure. *Drugs*. 1995;49:440–66. doi:10.2165/00003495-199549030-00008.
- Witte PU, Walter U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate hypertension. *Am J Cardiol*. 1987;59:115D–20D. doi:10.1016/0002-9149(87)90065-8.
- Ruddy MC, Mroczek WJ. Comparison of ramipril and enalapril in patients with essential hypertension. *Pharmacotherapy*. 1993;13:224–8.
- Lenox-Smith AJ, Street RB, Kendall FD. Comparison of ramipril against atenolol in controlling mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1991;18(suppl 2):S150–2.
- Pfeffer MA, Greaves SC, Arnold JM, et al. Early versus delayed angiotensin-converting enzyme inhibition therapy in acute MI: the healing and early afterload reducing therapy trial. *Circulation*. 1997;95:2643–51. doi:10.1161/01.cir.95.12.2643.
- The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet*. 1993;342:821–8.
- Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin-converting enzyme inhibition post revascularization study (APRES). *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:881–8. doi:10.1016/S0735-1097(99)00634-8.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 2000;342:145–53. doi:10.1056/NEJM20001203420301.
- Tu K, Mamdani MM, Jacka RM, et al. The striking effect of the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) on ramipril prescribing in Ontario. *CMAJ*. 2003;168(5):553–5.
- Hollander W, Wilkins RW. Chlorothiazide: a new type of drug for the treatment of hypertension. *BMJ*. 1957;8:68–75.
- Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, et al. Long-term effects of indapamide: final results of a 2-year Italian multicenter study in systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 1990;65:67–71. doi:10.1016/0002-9149(90)90347-4.
- Chaffman M, Heel RC, Brodgen RN, et al. Indapamide: a review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs*. 1984;28(3):189–235. doi:10.2165/00003495-198428030-00001.
- Senior R, Imbs JL, Bory M, et al. Indapamide reduces hypertensive left ventricular hypertrophy: an international multicenter study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 Suppl 6:S106–S10.
- Carey PA, Sheridan DJ, de Cordoue A, Guez D. Effect of indapamide on left ventricular hypertrophy in hypertension: a meta-analysis. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):17b–9b. doi:10.1016/S0002-9149(97)89234-x.
- Ames RP. A comparison of blood lipid and blood pressure responses during the treatment of systemic hypertension with indapamide and with thiazides. *Am J Cardiol*. 1996;77(6):12b–6b. doi:10.1016/S0002-9149(97)89233-8.
- Leonetti G, Rappelli A, Salvetti A, Scapellato L. Tolerability and well-being with indapamide in the treatment of mild-moderate hypertension. An Italian multicenter study. *Am J Med*. 1988;84(1B):59–64.
- Bataillard A, Schiavi P, Sassard J. Pharmacological properties of indapamide. Rationale for use in hypertension. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37 Suppl 1:7–12. doi:10.2165/00003088-199937001-00002.
- Bloch MJ, Basile JN. Treating hypertension in the oldest of the old reduces total mortality: results of the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(6):501–3. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.08056.x.
- Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSE-RF Study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(4):450–66. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертензии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(4):450–66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
- Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. (In Russ.) Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(4):4–14. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
- Chazova IE, Ratova LG, Martynyuk TV. The first results of the Russian study STRATEGY A (a Russian multicenter program to evaluate the effectiveness of Noliprel A forTe in patients with high-risk arterial hypertension with insufficient blood pressure control) — on the way to optimize antihypertensive therapy in patients with high-risk arterial hypertension. *Systemic hypertension*. 2010;7(4):41–8. (In Russ.) Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Мартынюк Т.В. Первые итоги российского исследования СТРАТЕГИЯ А (русСийская многоцентровая программа по оценке эффективности нолипрела А форТе у пациентов с артериальной гипертензией высокого риска с недостаточным контролем артериального давления) — на пути оптимизации антигипертензивной терапии у больных артериальной гипертензией высокого риска. *Системные гипертензии*. 2010;7(4):41–8. doi:10.26442/SG28898.
- Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011;58(5):804–10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.176859.
- Gueyffier F, Cucherat M. The limitations of observation studies for decision making regarding drugs efficacy and safety. *Therapie*. 2019;74(2):181–5. doi:10.1016/j.therap.2018.11.001.

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



Клинический случай применения фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца

Шимкевич А. М.

В данной статье рассматривается пример применения фиксированной комбинации ивабрадина/метопролола в реальной клинической практике.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, частота сердечных сокращений, фиксированная комбинация ивабрадина/метопролола.

Отношения и деятельность: нет.

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

Шимкевич А. М. — н.с. кафедры факультетской терапии, эндокринологии, аллергологии и иммунологии, ORCID: нет.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): hearts01@yandex.ru

АД — артериальное давление, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса, ФК — фиксированная комбинация, ХМ — Холтеровское мониторирование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 25.08.2021

Рецензия получена 09.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Шимкевич А. М. Клинический случай применения фиксированной комбинации ивабрадина и метопролола у пациента со стабильной ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4657. doi:10.15829/1560-4071-2021-4657

Fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol in a patient with stable coronary artery disease: a case report

Shimkevich A. M.

This article discusses a case of using fixed-dose combination of ivabradine/metoprolol in actual clinical practice.

Keywords: coronary artery disease, antianginal therapy, heart rate, fixed-dose combination of ivabradine/metoprolol.

Relationships and Activities: none.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Shimkevich A. M. ORCID: none.

Corresponding author:
hearts01@yandex.ru

Received: 25.08.2021 **Revision Received:** 09.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Shimkevich A. M. Fixed-dose combination of ivabradine and metoprolol in a patient with stable coronary artery disease: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4657. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4657

Ведение пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) в реальной клинической практике преследует ряд целей, среди которых уменьшение числа и продолжительности ангинозных болей, профилактика сердечно-сосудистых осложнений и снижение риска смерти. В связи с чем актуальным является подбор терапии таким пациентам согласно действующим клиническим рекомендациям по ИБС.

Материал и методы

Была использована медицинская литература, объясняющая этиологию, факторы риска, патогенез, диагностику и принципы лечения ИБС, а также изучена амбулаторная карта диспансерного наблюдения пациента.

Клинический разбор. Представлен клинический случай пациента К. 1960 г.р. (68 лет на момент обращения в клинику), который находится под наблю-

дением в ЕМЦ “УГМК-Здоровье” г. Екатеринбурга с 02.2019.

Из анамнеза жизни. Рос и развивался соответственно возрасту. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка в стадии рубцовой деформации пилорического отдела, хеликобактер ассоциированный гастрит, вне обострения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, катаральный эзофагит. Вредные привычки: курит до 20 сигарет в сутки в течение 35 лет. Алкоголь употребляет умеренно. Семейный анамнез отягощен: у матери — сахарный диабет 2 типа выявили в 45 лет, гипертоническая болезнь с 38 лет.

При обращении в феврале 2019г предъявлял жалобы на одышку при ускорении темпа ходьбы, на приступы сжимающих болей за грудиной при ускорении темпа ходьбы, купируемые в покое в течение 1-3 мин, до двух приступов в день, нитратами не

пользуется из-за сильной головной боли после их применения.

При анализе истории развития заболевания выяснилось, что пациент страдает ИБС с сентября 2013г, тогда он стал отмечать приступы давящих загрудинных болей с иррадиацией в левую руку при ускорении темпа ходьбы и при усиленной физической нагрузке. Прогрессирование коронарной недостаточности с начала 2014г. В том же году выполнена коронароангиография (КАГ), на которой была выявлена многососудистая патология коронарного русла: 90% стеноз правой коронарной артерии и передняя нисходящая артерия, 70% стеноз ветви тупого края. В эту же госпитализацию провели операцию аорто-маммаро-коронарного шунтирования с наложением двух шунтов — аутовенозное шунтирование передней нисходящей артерии, левая внутренняя грудная артерия-правая коронарная артерия. После выписки принимал бисопролол 5 мг утром, розувастатин 10 мг вечером (не регулярно), ацетилсалициловую кислоту 100 мг вечером, кандесартан 4 мг утром, боли и одышка не рецидивировали до 2018г. С начала 2019г возобновление стенокардии в рамках I функционального класса в виде болей давящего характера за грудиной при подъеме в гору в ускоренном темпе. Обратился за помощью в МЦ “УГМК -Здоровье” в феврале 2019г. Кроме описанных жалоб на боли за грудиной, предъявлял жалобы на чувство нехватки воздуха при незначительном ускорении темпа ходьбы и на склонность к учащенному сердцебиению, на эпизоды повышения артериального давления (АД) до 145/85 мм рт.ст.

Объективно: Кожные покровы физиологической окраски. Отёков нет. В легких жесткое везикулярное дыхание, частота дыхательных движений 17 в мин. Тоны сердца приглушенные, ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 78 уд./мин, АД 140/65 мм рт.ст. Патологические шумы не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Область почек без особенностей.

По эхокардиографии (ЭхоКГ) от 02.2018 фракция выброса (ФВ) 62%. В феврале 2019г проведено Холтеровское мониторирование (ХМ) электрокардиограммы (ЭКГ) — ЧСС днём: средняя 78, минимум 62, максимум 112; ночью: средняя 68, минимум 56, максимум 92 уд./мин. Зарегистрирована одиночная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, нарушения проводимости и ишемические изменения не зарегистрированы. Велоэргометрия от 02.2019 — проба отрицательная. Склероз корня аорты. Гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) (индекс массы миокарда — 142 г/м²). Диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ по 1 типу. Увеличение полости левого предсердия (ЛП) (объем ЛП 65 мл). Лабораторно от 02.2019: в общем анализе крови — гемоглобин 124 г/л, лейкоциты $5,6 \cdot 10^9$; в биохимическом анализе:

аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза в норме, креатинин 86 мкмоль/л, глюкоза 5,4 ммоль/л, общий холестерин 5,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛНП) 3,6 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,1 ммоль/л, триглицериды 1,6 ммоль/л. По ЭКГ в день обращения синусовый ритм с ЧСС 78 уд./мин, без очаговых изменений. Терапия была скорректирована с увеличением дозы β-блокатора бисопролола до 10 мг утром, настоятельно рекомендовано ежедневное применение розувастатина в дозе 20 мг, оставлен кандесартан в дозе 8 мг утром, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером. С целью антиишемического действия и для улучшения качества жизни добавлен препарат триметазидин ОД 80 мг утром на 3 мес. с дальнейшим решением вопроса о более длительной терапии. Учитывая одышку при ускорении темпа ходьбы, наличие ДД ЛЖ, гипертрофии миокарда ЛЖ и увеличение объема ЛП, с целью предотвращения дальнейшего ремоделирования сердца и уменьшения явлений хронической сердечной недостаточности с сохранной ФВ, назначен препарат спиронолактон 25 мг утром. После обращения боли стали значительно реже, одышка уменьшилась, повторно на прием через 2 нед. не явился, в связи с улучшением самочувствия.

Повторно обратился на прием только в августе 2020г, в связи с учащением болей давящего характера за грудиной при ускорении темпа ходьбы и при подъеме на 3 этаж, длительностью 1-5 мин, проходящие в покое в течение 3 мин, которые стали появляться на фоне расширения режима двигательной активности после длительного нахождения на самоизоляции и минимальной физической активности. В динамике состояние расценено как переход стабильной стенокардии I функционального класса в стабильную стенокардию II функционального класса. АД при самоконтроле на уровне 110-130/60-65 мм рт.ст., ЧСС 75-85 уд./мин. Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки физиологической окраски. Отеков нет. Аускультативно в легких жесткое везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в мин. При аускультации области сердца тоны приглушены, ритмичны. АД 135/60 мм рт.ст., ЧСС 83 уд./мин. Живот мягкий, безболезненный. Учитывая склонность к тахисистолии и прогрессированию коронарной недостаточности в рамках стабильной ИБС, принято решение о коррекции терапии с заменой бисопролола 5 мг (самостоятельно уменьшил дозу) на комбинацию ивабрадина 5 мг и метопролола тартрата 25 мг утром и вечером, с целью улучшить контроль симптомов, т.к. наращивание дозы бета-блокатора в условиях стабильной гемодинамики могло привести к более выраженному снижению

ДЕЛАЙ ПРОЩЕ
ДЕЛАЙ ЛУЧШЕ

Импликор®

1 таблетка 2 раза в сутки

Ивабрадин + Метопролол

Больше возможностей в одной таблетке для пациентов со стабильной стенокардией!

В 6 раз меньше
приступов стенокардии¹

Лучше переносимость
физической нагрузки¹

Выше качество
жизни пациента¹

Отличная
переносимость лечения¹

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ИМПЛИКОР®

СОСТАВ* Импликор® 5мг/25мг: 5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 7,5мг/25мг: 7,5 мг ивабрадина/25 мг метопролола; Импликор® 5мг/50мг: 5 мг ивабрадина/50 мг метопролола; Импликор® 7,5 мг/50 мг: 7,5 мг ивабрадина/50 мг метопролола. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ***. Симптоматическое лечение стабильной стенокардии у взрослых пациентов с нормальным синусовым ритмом, состояние которых адекватно контролировалось применением комбинации монопрепаратов ивабрадина и метопролола в тех же дозах. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ***. 1 таблетка 2 раза в сутки, утром и вечером, во время еды, запивая достаточным количеством жидкости. Концентрация метопролола в плазме крови повышается при одновременном приеме пищи. Этот факт должен учитываться при лечении пациентов, которые принимали метопролол натощак перед назначением препарата Импликор®. При необходимости коррекцию дозы следует проводить монопрепаратами ивабрадина и метопролола. При почечной недостаточности: при величине клиренса креатинина выше 15 мл/мин не требуется изменения дозы. При снижении клиренса креатинина ниже 15 мл/мин применять с осторожностью. При печеночной недостаточности: у пациентов с печеночной недостаточностью средней степени тяжести применять с осторожностью, пациентам с печеночной недостаточностью тяжелой степени тяжести препарат противопоказан. Пациенты пожилого возраста: с осторожностью. Применение у детей и подростков: противопоказан (эффективность и безопасность применения у данной возрастной группы не установлена). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ***. Повышенная чувствительность к ивабрадину, метопрололу (и другим препаратам группы бета-адреноблокаторов ввиду возможной перекрестной чувствительности), а также к вспомогательным веществам; выраженная или симптоматическая брадикардия; кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (ОИМ) или подозрение на ОИМ, осложненный выраженной брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I степени, артериальной гипотензией (АГ) (систолическое артериальное давление (АД) менее 100 мм рт.ст.) и/или тяжелой сердечной недостаточностью; синдром слабости синусового узла (включая синоatriальную блокаду); атриовентрикулярная блокада (АВ) II и III степени; тяжелая артериальная гипотензия (АД менее 90/50 мм рт.ст.) или симптоматическая артериальная гипотензия; нестабильная или острая сердечная недостаточность; у пациентов, периодически получающих кратковременное лечение бета-адреносимпатомиметиками; пациенты, зависимые от кардиостимулятора (у которых сердечный ритм обеспечивается только постоянной кардиостимуляцией); нестабильная стенокардия; тяжелое заболевание периферических сосудов; нелеченная феохромоцитома; тяжелая печеночная недостаточность; метаболический ацидоз; одновременное применение с мощными ингибиторами изомерферентов СР3А4, такими как противогрибковые средства группы азолов (флуконазол, итраконазол), антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВМЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон; одновременное применение с верапамилем или дилтиаземом; беременность, грудное вскармливание и применение женщинам с сохраненным детородным потенциалом, не использующим надежные методы контрацепции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения в данной возрастной группе не изучалась). **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ***. Пациенты с умеренно выраженной печеночной недостаточностью (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью): с осторожностью. Недостаточность положительного эффекта в отношении клинических исходов у пациентов с симптоматической стабильной стенокардией: в качестве симптоматической терапии стабильной стенокардии, поскольку ивабрадин не оказывает положительного эффекта на частоту сердечно-сосудистых событий (например, инфаркт миокарда или смерть вследствие сердечно-сосудистых причин) у таких пациентов. Контроль ЧСС: определение ЧСС в покое у пациентов, принимающих ивабрадин, при принятии решения о коррекции дозы должно быть выполнено одним из указанных способов: серийное измерение ЧСС, ЭКГ или 24-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ. Нарушения сердечного ритма: Импликор® не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий или другими типами аритмий, связанными с функцией синусового узла. Повышен риск развития фибрилляции предсердий. Необходимо регулярное клиническое наблюдение за пациентами для своевременного выявления фибрилляции предсердий. Если в период лечения возникла фибрилляция предсердий, соотношение ожидаемой пользы к возможному риску при дальнейшем применении ивабрадина должно быть еще раз тщательно рассмотрено. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и нарушениями внутрисердечной проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем. Применение у пациентов с низкой ЧСС: противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 70 уд. Если на фоне терапии наблюдается стойкое снижение ЧСС в покое менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата, перейдя на прием препаратов на основе монокомпонентов, до достижения оптимальной дозы метопролола или отменить лечение. Комбинированное применение с блокаторами «медленных» кальцевых каналов (БМКК): противопоказано. ХСН: у пациентов с ХСН IV ФК по классификации NYHA применять с осторожностью. Инсульт: не рекомендуется назначать препарат сразу после перенесенного инсульта. АВ I степени: с осторожностью. Тяжелые нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 15 мл/мин): с осторожностью. Функции зрительного восприятия: применять с осторожностью у пациентов с пигментной дегенерацией сетчатки. Отмена терапии: нельзя резко отменять бета-адреноблокаторы. Прекращение приема должно сопровождаться одновременным приемом метопролола в виде монокомпонентного препарата в оптимальной для пациента дозе. Если необходимо, применение ивабрадина можно прекратить резко. Дозу метопролола следует снижать постепенно, желательно в течение не менее 2 недель, одновременно начиная заместительную терапию, если необходимо. В случае появления у пациента любых симптомов отмены следует проводить не ранее чем через 24 часа после приема последней дозы ивабрадина. Применение у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT или у пациентов, принимающих препараты, удлиняющие интервал QT: не следует назначать. Применение у пациентов с артериальной гипертензией, которым требуется изменение антигипертензивной терапии: терапия должна сопровождаться регулярным контролем АД. Применение у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ: с осторожностью и при необходимости назначать бронходилатирующие средства. Тяжелые поражения периферических сосудов: следует отменить препарат и подобрать индивидуальные дозы монокомпонентных препаратов. Феохромоцитома: при подтвержденном или предполагаемом диагнозе «феохромоцитома» применять бета-адреноблокаторы следует в комбинации с альфа-адреноблокаторами. Пациенты с сахарным диабетом: следует применять с осторожностью (бета-адреноблокаторы могут маскировать некоторые симптомы гипогликемии, в том числе тахикардию). Стенокардия Принцметала: применение бета-адреноблокаторов может увеличить продолжительность и частоту приступов стенокардии Принцметала. Применение кардиоселективных бета-адреноблокаторов возможно в случае минимальных и ассоциированных форм заболевания и только в сочетании с вазодилаторами. Тиреотоксикоз: симптомы тиреотоксикоза могут маскироваться при приеме бета-адреноблокаторов. Общая анестезия: необходимо предупредить врача-анестезиолога о проводимом лечении. Если необходима отмена бета-блокады, применение препарата прекращают постепенно. Полностью прием препарата должен быть прекращен за 48 часов до общей анестезии. Пациенты пожилого возраста: необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пожилых пациентов, поскольку чрезмерное снижение АД или ЧСС может привести к недостаточному кровоснабжению жизненно важных органов. Аллергические реакции: с осторожностью, так как метопролол может повышать чувствительность к аллергенам и усиливать тяжесть анафилактических реакций. У спортсменов: следует принимать во внимание возможность получения положительных результатов допинг-теста. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ***. Противопоказаны следующие сочетания: мощные ингибиторы изомерферента СР3А4; умеренные ингибиторы изомерферента СР3А4 (дилтиазем или верапамил), бета-адреномиметики. Нежелательные сочетания: лекарственные средства, удлиняющие интервал QT, грейпфрутовый сок, барбитураты, гипотензивные лекарственные препараты центрального действия, антиаритмические препараты I класса. Сопутствующее применение с осторожностью: калийсберегающие диуретики (тиазидные и «петлевые» диуретики), другие умеренные ингибиторы изомерферента СР3А4, индукторы изомерферента СР3А4, индукторы изомерферента СР2D6, ингибиторы изомерферента СР2D6, лидокаин, ингаляционные анестетики, нитраты, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы и ингибиторы моноаминоксидазы, адреналин, парасимпатомиметики, нестероидные противовоспалительные препараты, инсулины и пероральные сахароснижающие препараты. Комбинации, которые нужно принимать во внимание: трициклические антидепрессанты, нейрелептики, мефлохин, диридазол (a/b), альфа-адреноблокаторы, применяемые в урологии, эрготиамин, курареподобные миорелаксанты, флюкстафин, антагонисты, бЕРМЕННОСТЬ И ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ*. Противопоказан. Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций*. Пациентов следует предупредить о возможных нежелательных симптомах (таких как головная боль, головокружение, повышенная утомляемость), которые могут усиливаться на фоне приема алкоголя или изменения терапии. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Очень часто: изменения световосприятия (фосфены), повышенная утомляемость. Часто: ночные кошмары, патологические сновидения, головная боль, бессонница, сонливость, головокружение, нечеткость зрения, брадикардия, АВ-блокада I степени (удлинение интервала PQ на ЭКГ); желудочно-кишечная экстрасистолия, ощущение сердцебиения, неконтролируемое АД, фибрилляция предсердий, ощущение похолодания конечностей, болезн Рейно, ортостатическая гипотензия, одышка при физической нагрузке, тошнота, запор, диарея, боли в животе, рвота, нарушение libido. Нечасто: эозинофилия, обострение псориаза, гиперурикемия, гипогликемия, депрессия, спутанность сознания, галлюцинации, замедление скорости психических и двигательных реакций, понимания, эпизоды потери сознания, парестезии, ступор, нарушение зрения, синдром «сухого» глаза, раздражение конъюнктивы, диплопия, вертиго, атриовентрикулярная блокада I степени, ощущение сердцебиения, суправентрикулярные экстрасистолы, сердечная недостаточность, кардиогенный шок, боль в грудной клетке, артериальная гипотензия, пережимающаяся хромота, снижение АД, одышка, бронхоспазм, ангионевротический отек, кожная сыпь, дисфорические изменения кожи, крапивница, гипергидроз, псориаз, мышечные судороги, мышечные спазмы, астеня, отеки, увеличение массы тела, повышение концентрации катинина в плазме крови, удлинение интервала QT на ЭКГ. Редко: тромбоцитопения, повышенная возбудимость, тревога, снижение продукции слезы, конъюнктивит, шум в ушах, нарушения ритма сердца, нарушение проводимости миокарда, ринит, сухость слизистой оболочки полости рта, дисгевзия, отклонения показателей функции печени, нарушения функции печени, эритема, кожный зуд, алоpecia, мышечная слабость, недомогание, повышение активности «печеночных» трансаминаз, полая дисфункция/импотенция. Очень редко: лейкопения, деперсонализация, амнезия, ксерофтальмия, нарушение слуха, снижение слуха, глухота, АВ блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла, учащение и углубление приступов у пациентов со стенокардией, сухая гангрена, ретроперитонеальный фиброз, гепатит, реакции фотосенсибилизации, артралгия, болезн Пейрони. **ПЕРЕДОЗИРОВКА***. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ***. Ивабрадин – препарат, замедляющий ритм сердца, механизм действия которого заключается в селективном и специфическом ингибировании I_{Ca} каналов синусового узла, контролирующего спонтанную диастолическую деполаризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Ивабрадин дозозависимо снижает ЧСС. Метопролол – кардиоселективный блокатор, блокирующий β₁-адренорецепторы (расположенные преимущественно в сердце) в дозах значительно меньших, чем дозы, требующие для блокирования β₂-адренорецепторов (локализованных главным образом в периферических сосудах и бронхах). Метопролол не обладает мембраностабилизирующей и внутренней симпатомиметической активностью. **ФОРМА ВЫПУСКА***. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 25 мг, 7,5 мг + 25 мг, 5 мг + 50 мг, 7,5 мг + 50 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2, 4 и 6 блистеров с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.

1. Divchev D. et al. Cardiol Ther. 2017;6: 239-249. Дивчев Д. и соавт. Кардиология и терапия. 2017; 6: 239-249

АД, а для достижения целевого диапазона ЧСС 55-60 в мин у данного пациента более вероятно необходима комбинация бета-блокатора и ивабрадина. Комбинированная терапия этими препаратами широко изучена в ряде российских и международных исследований, так в исследовании Карпова Ю. А. и др. КОНТРОЛЬ-2 оптимизация терапии привела к существенному антиангинальному эффекту, а к окончанию 16-нед. лечения в группе пациентов, получавших ивабрадин, было отмечено значимо меньшее число приступов стенокардии по сравнению с группой стандартной терапии (титрация дозы бета-адреноблокатора) ($p=0,015$). К моменту окончания 16-нед. наблюдения в группе ивабрадина было значимо больше пациентов со стенокардией I функционального класса по сравнению с группой стандартной терапии 37,1% vs 28% ($p=0,017$) [1].

В терапии оставлен розувастатин 20 мг вечером, спиронолактон 25 мг утром, клопидогрел 75 мг вечером, кандесартан 8 мг утром, рекомендован длительный прием препарата триметазидин ОД 80 мг утром. Решение об усилении антиангинальной терапии принято на основании обновленных клинических рекомендаций по хроническим коронарным синдромам ESC 2019 [2], предполагающих добавление препаратов второй линии терапии. В российских клинических рекомендациях от 2020г по лечению пациентов с ИБС также сделан акцент на возможности добавления ивабрадина к стандартной терапии у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и ЧСС покоя >70 уд./мин при сохранении стенокардии с целью снижения смертности [3]. При достижении стойкой ремиссии ИБС проведение КАГ не планируется.

Повторная явка назначена через 2 нед., в сентябре 2020г. Пациент отмечает, что приступы давящих загрудинных болей при ускорении темпа подъема по лестнице на 3-4 этаж стали появляться намного реже, толерантность к физической нагрузке увеличилась, без одышки поднимается на 4 этаж при умеренном темпе нагрузки. Дома при самоконтроле АД на уровне 120-125/60-65 мм рт.ст., ЧСС 65-70 уд./мин. При измерении на приеме АД 125/60 мм рт.ст., ЧСС 68 уд./мин. С целью достижения целевого ЧСС в условиях отсутствия необходимости дальнейшего снижения АД и уменьшения вероятности рецидивов коронарных болей пациент переведен на комбинированную терапию ивабрадином и метопролола тартратом, в подобранных дозах в одной таблетке (фиксированная комбинация (ФК) ивабрадина/метопролола 5/25 мг утром и вечером). Решение о переводе на ФК было принято на основании ожидаемой большей эффективности по достижению целевой ЧСС и антиангинальной эффективности, чем от терапии монокомпонентными препаратами благодаря увеличению приверженности терапии. Во внимание были приняты данные исследования Divchev D, et al., в котором

у пациентов со стабильной стенокардией и проводимой терапией ивабрадином и метопролола тартратом на фоне перевода на ФК ивабрадина/метопролола отмечено дальнейшее уменьшение ЧСС на 10 уд./мин. В конце этого исследования наблюдалось клинически значимое уменьшение симптомов стенокардии и снижения потребления нитратов более чем на 80%. Кроме того, заметно улучшилась переносимость физической нагрузки, о чем свидетельствовал значительный сдвиг распределения пациентов в сторону меньших классов стабильной стенокардии. При этом переносимость ФК была благоприятной, а каких-либо неожиданных сигналов, позволяющих предполагать проблемы с безопасностью, в периоде наблюдения не было [4]. Доказательством эффективности перевода пациентов со стабильной стенокардией с терапии монокомпонентными препаратами на ФК ивабрадина и метопролола тартрат послужил также систематический обзор трёх исследований (Divchev D, et al., Werdan K, et al. и Zarifis J, et al.), в котором также было показано эффективное снижение ЧСС, уменьшение частоты развития приступов стенокардии, потребности в применении короткодействующих нитратов и уменьшение степени тяжести стенокардии. Полученные данные указывали на хорошую переносимость исследуемой терапии [4-7]. У данного пациента кандесартан заменен на периндоприл 2,5 мг утром, учитывая большую доказательную базу последнего при ИБС [8, 9]. На подобранной терапии запланировано проведение велоэргометрии, ЭхоКГ и ХМ ЭКГ, биохимическое исследование крови, по его результатам решение вопроса о дообследовании, включая повторную КАГ при выявлении ишемических изменений по велоэргометрии.

Явка с результатами дообследования через 4 нед., в октябре 2020г. Пациент жалоб не предъявляет. При самоконтроле АД на уровне 120-130/65-70 мм рт.ст. ЧСС на уровне 55-65 уд./мин. По ХМ ЭКГ от октября 2020г — ЧСС днём: средняя 59, минимум 54, максимум 96; ночью: средняя 56, минимум 50, максимум 82 уд./мин. Зарегистрирована редкая однократная наджелудочковая и желудочковая экстрасистолия, нарушения проводимости и ишемические изменения не зарегистрированы. Велоэргометрия от 10.2020 — проба отрицательная. По ЭхоКГ от 10.2020 ФВ 60%. Склероз корня аорты. Гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда — 134 г/м^2). ДД ЛЖ по 1 типу. Увеличение полости ЛП (объем ЛП 66 мл), систолическое давление в легочной артерии 31 мм рт.ст. Лабораторно от 10.2020: в общем анализе крови — гемоглобин 132 г/л, лейкоциты $4,6 \cdot 10^9$; в биохимическом анализе: аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза в норме, креатинин 88 мкмоль/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, общий холестерин 4,2 ммоль/л, ЛНП 2,5 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности 1,2 ммоль/л, триглицериды 1,5 ммоль/л. Анти-

ишемическая и пульсурежающая терапия оставлены без коррекции, учитывая достижение целевых показателей ЧСС и отсутствие ишемии миокарда как клинически, так и по данным велоэргометрии. Добавлен эзетимиб 10 мг с целью снижения ЛНП до целевого уровня <1,4 ммоль/л.

Заключение

К наиболее важным целям лечения пациентов со стенокардией относят увеличение переносимости физических нагрузок и улучшение качества жизни пациентов. Представленный анализ клинического случая подтверждает мнение о том, что сочетанное

назначение ивабрадина и метопролола обуславливает снижение функционального класса стенокардии, способствует увеличению толерантности к физической нагрузке и сопровождается дальнейшим снижением ЧСС, уменьшением количества потребляемых нитратов короткого действия. Немаловажную роль в достижении отмеченных благоприятных эффектов играет увеличение приверженности медикаментозной терапии.

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

Литература/References

1. Karpov YuA, Glezer MG, Vasyuk YuA, et al. Antianginal effectiveness and tolerability of ivabradine in patients with stable angina: CONTROL-2 Study results. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2011;10(8):83-9. (In Russ.) Капнов Ю.А., Глезер М.Г., Васюк Ю.А. и др. Антиангинальная эффективность и переносимость ивабрадина в терапии пациентов со стабильной стенокардией: результаты исследования КОНТРОЛЬ-2. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011;10(8):83-9.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: Eur Heart J. 2020;41(44):4242.
3. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4076. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
4. Divchev D, Stöckl G; study investigators. Effectiveness and Impact on Adherence of a New Fixed-Dose Combination of Ivabradine and Metoprolol in a Wide Range of Stable Angina Patients in Real-Life Practice. Cardiol Ther. 2019;8(2):317-28. doi:10.1007/s40119-019-00145-7.
5. Werdan K, Ebel H, Nuding S, et al. Ivabradine in combination with beta-blocker improves symptoms and quality of life in patients with stable angina pectoris: results from the ADDITIONS study. Clin Res Cardiol. 2012;101:365-73. doi:10.1007/s00392-011-0402-4.
6. Zarifis J, Kallistratos M, Katsivas A, on behalf of the investigators of the Prospective, Non-interventional, Observational Study of the Antianginal Efficacy of Ivabradine During a 4-Month Treatment of a Greek Population With Coronary Artery Disease. Antianginal Efficacy of Ivabradine/Metoprolol Combination in Patients With Stable Angina. Clinical Cardiology. 2016;39(12):697-702. doi:10.1002/clc.22585.
7. Gilarevskii SR, Lantsova EV, Akimov AA. Efficacy and Safety of Combined Treatment with Ivabradine and Metoprolol in Patients with Stable Angina Pectoris — a Systematic Review. Kardiologiya. 2020;60(11):101-9. (In Russ.) Гиляревский С.Р., Ланцова Е.В., Акимов А.В. Эффективность и безопасность сочетанного применения ивабрадина и метопролола у пациентов со стабильным течением стенокардии: результаты систематического обзора. Кардиология. 2020;60(11):101-9. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1357.
8. Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362(9386):782-8. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9.
9. Karpov YuA. Perindopril: clinical efficacy in all patients with vascular disease or its high risk through vasoprotection. Consilium medicum. 2009;1:51-5. (In Russ.) Капнов Ю.А. Периндоприл: клиническая эффективность у всех больных с сосудистым заболеванием или высоким его риском через вазопротекцию. Consilium medicum. 2009;1:51-5.



Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века

Лясникова Е. А., Федотов П. А., Трукшина М. А., Галенко В. Л., Прокопова Л. В., Симоненко М. А., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю.

В статье освещены основные компоненты программ менеджмента сердечной недостаточности (СН) в Российской Федерации в реальной клинической практике. Представлен опыт центра компетенции СН НМИЦ им. В. А. Алмазова, а также возможности и перспективы в улучшении подходов мониторинга декомпенсации СН.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, менеджмент, декомпенсация, мониторинг.

Отношения и деятельность. Авторы благодарят за спонсорскую помощь в публикации и предоставление иллюстрационного материала АО "Компания "Грин Лиф Фарма".

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Лясникова Е. А.* — к.м.н., с.н.с. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Федотов П. А. — к.м.н., в.н.с., зав. НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7452-1971, Трукшина М. А. — н.с. НИО сердечной недостаточности, врач-кардиолог консультативного диагностического центра, ORCID: 0000-0003-3597-6794, Галенко В. Л. — м.н.с., НИО сердечной недостаточности, врач-кардиолог консультативного диагностического центра, ORCID: 0000-0002-0503-167X, Прокопова Л. В. — м.н.с., НИЛ реабилитации,

ORCID: 0000-0002-9689-4330, Симоненко М. А. — н.с. НИЛ кардиопульмонального тестирования, врач-кардиолог-трансплантолог консультативного диагностического центра, ORCID: 0000-0003-3228-1188, Лелявина Т. А. — к.м.н., в.н.с., НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-6796-4064, Ситникова М. Ю. — д.м.н., профессор, зав. НИО сердечной недостаточности ORCID: 0000-0002-0139-5177.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elka77@mail.ru

ВТМЛ — высокотехнологичные методы лечения, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ReDS — Remote Dielectric Sensing, RUS-HFR — RUSSian hoSpital Heart Failure Registry.

Рукопись получена 31.08.2021

Рецензия получена 19.09.2021

Принята к публикации 21.09.2021



Для цитирования: Лясникова Е. А., Федотов П. А., Трукшина М. А., Галенко В. Л., Прокопова Л. В., Симоненко М. А., Лелявина Т. А., Ситникова М. Ю. Менеджмент больных с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации: горизонты и реалии второй декады XXI века. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4658. doi:10.15829/1560-4071-2021-4658

Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century

Lyasnikova E. A., Fedotov P. A., Trukshina M. A., Galenko V. L., Prokopova L. V., Simonenko M. A., Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu.

The article highlights the central components of Russian heart failure (HF) management programs in actual clinical practice. The experience of the Competence Center of Almazov National Medical Research Center, as well as opportunities and prospects for improving the monitoring of decompensated HF.

Keywords: heart failure, management, decompensation, monitoring.

Relationships and Activities. The authors are grateful for sponsorship in the publication and provision of illustrative materials to AO Green Leaf Pharma Company.

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lyasnikova E. A.* ORCID: 0000-0003-0613-829X, Fedotov P. A. ORCID: 0000-0002-7452-1971, Trukshina M. A. ORCID: 0000-0003-3597-6794, Galenko V. L.

ORCID: 0000-0002-0503-167X, Prokopova L. V. ORCID: 0000-0002-9689-4330, Simonenko M. A. ORCID: 0000-0003-3228-1188, Lelyavina T. A. ORCID: 0000-0001-6796-4064, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177.

*Corresponding author:

elka77@mail.ru

Received: 31.08.2021 Revision Received: 19.09.2021 Accepted: 21.09.2021

For citation: Lyasnikova E. A., Fedotov P. A., Trukshina M. A., Galenko V. L., Prokopova L. V., Simonenko M. A., Lelyavina T. A., Sitnikova M. Yu. Management of heart failure patients in Russia: perspectives and realities of the second decade of the XXI century. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4658. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4658

Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) в Российской Федерации (РФ) по данным реальной клинической практики составляет 7-10% всего населения страны (~14,9 млн человек), а 9 из 10 пациентов, госпитализируемых в кардиологическое отделение, имеют диагноз ХСН [1, 2]. Злободневность этой патологии усиливается тем, что несмотря на регулярные обновления рекомендаций

по менеджменту пациентов, медикаментозной терапии и образу жизни, внедрение новых высокотехнологичных методов лечения (ВТМЛ), 5-летняя смертность у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) остается высокой, достигая 40-50%. Актуальную проблему представляет также неуклонный рост количества и доли пациентов с СН, име-

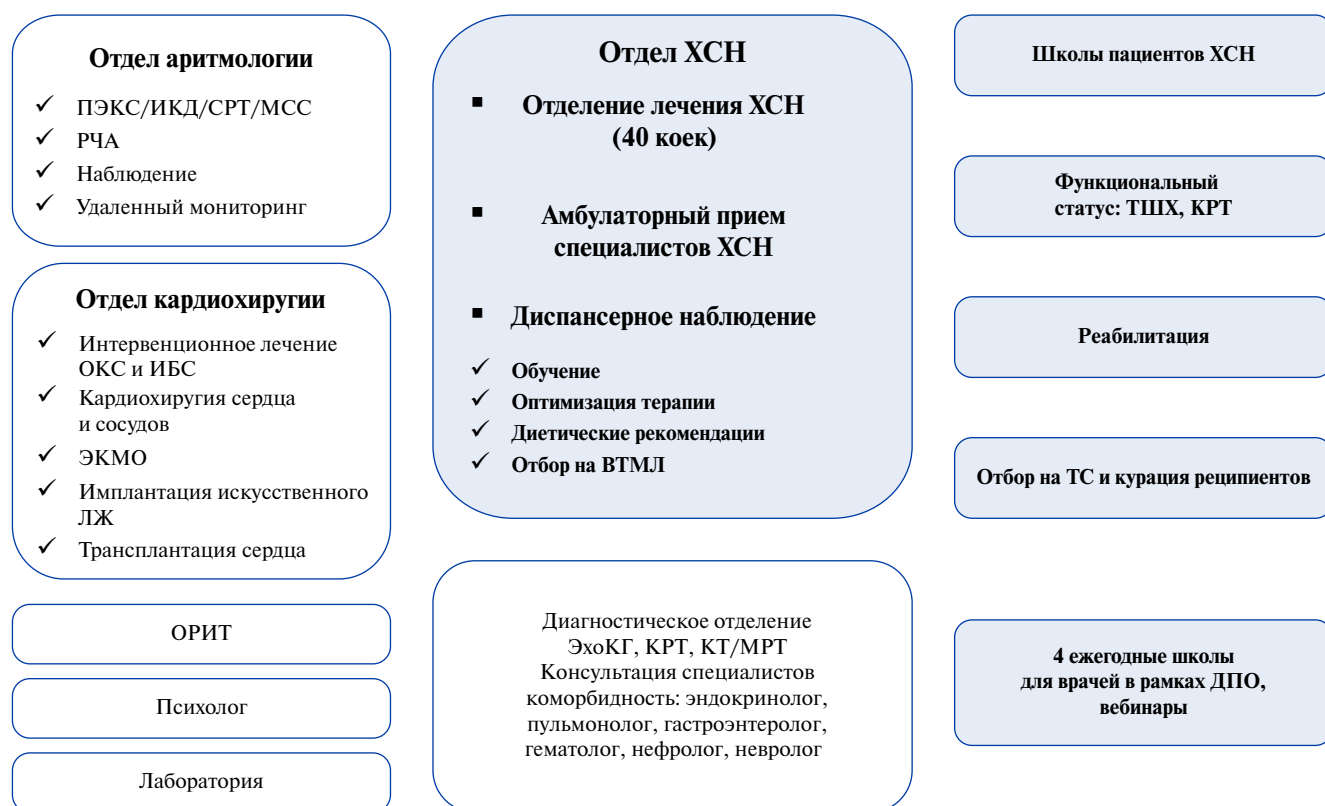


Рис. 1. Мультидисциплинарный подход к ведению больных СН и центр компетенции в НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Сокращения: ВТМЛ — высокотехнологичные методы лечения, ДПО — дополнительное профессиональное образование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, КРТ — кардиореспираторный тест, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСС — модулятор сердечной сократимости, ОКС — острый коронарный синдром, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, РЧА — радиочастотная абляция, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТС — трансплантация сердца, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы по коридору, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, ЭхоКГ — эхокардиография.

ющих сохранную ФВ ЛЖ, в связи с недостаточной доказательной базой лекарственных препаратов, использующихся для лечения данного состояния, и вытекающей из этого невысокой степенью предсказуемости применяемого лечения [3].

Именно вследствие угрожающих эпидемиологических данных, плохого прогноза для пациентов и высокой стоимости лечения во многих национальных системах здравоохранения ХСН относят к приоритетным нозологиям, требующим повышенного внимания, в связи с чем, начиная с 90-х годов XXв, разрабатываются и исследуются различные модели ведения таких больных. Основные программы менеджмента пациентов созданы благодаря изучению персонифицированных рисков неблагоприятного прогноза и повторных госпитализаций и включают модели ведения больных в специализированных клиниках СН, в обычных клиниках или по месту жительства; модели с акцентом на самообслуживание и контроль (как правило, этим занимается сестринский персонал, обученный работе с пациентами ХСН); модели, основанные на удаленном монито-

ринге; не исключается также сочетание нескольких вариантов программ курации. На сегодняшний день в наибольшей степени себя оправдала модель, основанная на мультидисциплинарном подходе, вошедшая в зарубежные и отечественные клинические рекомендации [3, 4]. Обученные специалисты мультидисциплинарной команды, включающей кардиолога, реабилитолога, врачей первичного звена и средний медицинский персонал, и пациенты высокого риска неблагоприятного прогноза — основные участники данной модели. Базовыми составляющими мультидисциплинарной программы, помимо лечения декомпенсации, являются оценка и коррекция нутритивного и функционального статуса пациента, оптимизация медикаментозной и электрофизиологической терапии с учетом сопутствующей патологии и приверженности больного оказываемой медицинской помощи. После выписки из стационара сохраняется наблюдение за пациентом посредством его визитов в клинику или медицинского персонала — на дом, телефонного сопровождения или удаленного мониторинга. Соответственно, продолжают

Таблица 1

Амбулаторное наблюдение и основные исходы у больных СН со сниженной ФВ ЛЖ, проходивших лечение в ЦКСН, федеральном и региональных центрах (по данным RUS-HFR)*

Показатель	Выборка	ЦКСН (гр. 1)		ФЦ (гр. 2)		РЦ № 1 (гр. 3)		РЦ № 2 (гр. 4)
Наблюдение		1 год (n=74)	3 года (n=71)	1 год (n=176)	3 года (n=154)	1 год (n=110)	3 года (n=100)	1 год (n=95)
Кардиолог		100 [†]	94,7 [†]	72,2	69,9	43,0	57,7	48,6
Терапевт		-	-	17,1	12,4	38,0	19,2	41,7
Не посещают врача		-	5,3	9,7	17,7	17,8	23,1	6,9
Госпитализации по всем причинам		нд	33 [§]	нд	28 [§]	нд	100	нд
Госпитализации по причине декомпенсации ХСН		11,4 [†] (14,2/0)	16	12,2 (18,7/4,7)	18	20,6 (13,6/13,6)	нд	47,3 (3,1/6,9)
Выживаемость		90,9 [#]	80,3 ^{**}	88,3 [#]	77,9 ^{**}	79,3	52	73,3
Кардиоваскулярная смертность		100	71,4	100	70,6	100	85,4	100

Примечания: * — анализ данных проводился с вычетом долей пациентов, связь с которыми была потеряна спустя 1 и 3 года наблюдения. [†] — специалист по СН; [§] — $p < 0,0001$ между группами 1 и 3, 2 и 3, соответственно; ^{||} — в скобках указан процент двух/более двух госпитализаций от общего числа госпитализаций по причине декомпенсации ХСН в течение первого года; [†] — $p < 0,001$ между группами 1 и 4, 2 и 4, 3 и 4, соответственно; [#] — $p < 0,05$ между группами 1 и 3, 1 и 4, 2 и 3, 2 и 4, соответственно; ^{**} — $p < 0,001$ между группами 1 и 3, 2 и 3, соответственно. Адаптировано и дополнено из [8].

Сокращения: гр. — группа, значения указаны в %, нд — нет данных, РЦ — региональный центр, СН — сердечная недостаточность, ФЦ — федеральный центр, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦКСН — центр компетенции сердечной недостаточности НМИЦ им. В. А. Алмазова.

регулярно оцениваться клинические и лабораторные данные, показания к ВТМЛ. Кроме того, пациенты обучаются самообслуживанию и самоконтролю симптомов ХСН, правилам гибкой диуретической терапии. Мотивация на поддержку больного со стороны семьи является неотъемлемым компонентом такой модели и повышает шансы на успех. Регулярно проводящиеся в рамках подобной программы школы для врачей и среднего медицинского персонала позволяют следовать современным рекомендациям [5].

В РФ сейчас представлены различные модели курации пациентов с СН, включающие в зависимости от региона и организации медицинской помощи разные элементы вышеописанного подхода. Это могут быть отдельные школы для обучения пациентов на стационарном этапе, однократные телефонные контакты на амбулаторном этапе или целостные мультидисциплинарные программы менеджмента на базе специализированной клиники ХСН или центров компетенции СН [6, 7]. Наиболее продолжительная история интеграции стационарной и амбулаторной помощи пациентам с ХСН с ориентацией на ВТМЛ и с использованием мультидисциплинарного подхода в РФ представлена в Национальном медицинском исследовательском центре им. В. А. Алмазова (НМИЦ). Здесь в 2001г было образовано отделение СН, ныне это центр компетенции, основными элементами которого являются научно-исследовательский отдел СН (НИОСН), стационарное отделение лечения СН, амбулаторный прием специалистов по СН, персонифицированные реабилитационные программы, школы для больных и образовательные программы для врачей, посвященные стратегии лечения СН. Взаимодействие центра компетенции

СН (ЦКСН) с диагностическими подразделениями НМИЦ, кардиохирургами, аритмологами и трансплантологами в рамках единой команды (“heart team”) реализует “бесшовную” модель оказания помощи пациентам, страдающим СН (рис. 1).

Наряду с консультацией сложных случаев, продвижением стандартов обследования пациентов с тяжелой ХСН и в посттрансплантационном периоде, приоритетной задачей ЦКСН остается своевременное выявление начинающейся декомпенсации и предотвращение госпитализаций по причине декомпенсации СН. Отдельно стоит отметить круглосуточную интерактивную консультативную доступность специалистов для больных из листа ожидания трансплантации сердца и реципиентов.

Можем утверждать, что использование подобного мультидисциплинарного подхода к пациентам с ХСН отражается на результатах их ведения. Так, при проведении анализа применения современной терапии и исходов у пациентов с ХСН, наблюдавшихся специалистами по СН или обычными кардиологами/терапевтами в реальной клинической практике, по данным Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSian hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR) 2012-2017гг, было выявлено, что у пациентов, выписанных из стационаров, специалисты по СН применяют более агрессивную тактику в плане качества и объема медикаментозной терапии, что, наряду с преемственностью ведения больных и коррекцией их приверженности, ассоциировалось с более низкими показателями смертности и повторных госпитализаций [8]. В амбулаторных условиях значительная часть пациентов, включенных в RUS-HFR, находились под наблюдением

Таблица 2

Объём и результаты работы амбулаторной службы ЦКСН НМИЦ им. В. А. Алмазова в 2019-2020гг

	Число консультаций	Число пациентов с диагнозом декомпенсация СН	Госпитализации		Предотвращенные госпитализации по причине декомпенсации СН
			Плановые	Экстренные по причине декомпенсации СН	
2019г	5088	254	197	125 (49%)	129 (51%)
2020г	4400	156	137	68 (44%)	88 (56%)

Примечания: значения указаны в абсолютных значениях и в % от доли пациентов с диагнозом декомпенсация СН.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность.

нием кардиолога, при этом наибольшая доля наблюдавшихся больных была в группе лиц, проходивших лечение в ЦКСН и динамически наблюдавшихся кардиологом-специалистом по СН амбулаторного звена НИОСН НМИЦ, что явно сказалось на основных исходах у больных (табл. 1).

Несомненно, различие в смертности и частоте повторных госпитализаций у пациентов из групп наблюдения RUS-HFR могут быть обусловлены как разнородностью выборок, так и гетерогенностью врачебного подхода, а также объёмом оказываемой медицинской помощи [8, 9]. Специализация врача, курирующего пациентов ХСН на амбулаторном этапе, как по данным RUS-HFR, так и по материалам зарубежных авторов, тесно ассоциирована с прогнозом этого контингента больных [8]. Очевидно, что персонализированный подход к пациенту, позволяющий достичь максимально возможной компенсации на стационарном этапе, а также ранний мониторинг пациентов высокого риска на амбулаторном этапе дают возможность своевременно корректировать состояние и не допускать экстренных декомпенсаций, вовремя определять показания к ВТМЛ и госпитализации. Наличие в НМИЦ ЦКСН обеспечивает курацию пациентов в мультидисциплинарной команде, что отчасти обуславливает более низкую смертность и лучшие клинические результаты в RUS-HFR по сравнению с региональными центрами [8].

Выводы о влиянии описываемого подхода в ведении пациентов с ХСН на количество госпитализаций подобных больных можем сделать на основании анализа работы амбулаторной службы консультативной помощи ЦКСН НМИЦ в 2019-2020гг. Последний показал, что в половине случаев госпитализации по причине декомпенсации СН были предотвращены за счет индивидуализированного этапного подбора диуретической терапии и дополнительных еженедельных 2-3 визитов пациентов в клинику для оценки клинического статуса, эффективности и безопасности проводимого лечения (табл. 2).

Методика выявления начинающейся декомпенсации в ЦКСН НМИЦ основана на уточнении наличия и прогрессирования застоя у больного СН. Она включает клиническую оценку (анамнез, жалобы,

немотивированная прибавка веса >2 кг за 1-3 дня по результатам ежедневного взвешивания), выявление объективных признаков (периферические или полостные отёки, венозное полнокровие легких, проявляющееся нарастанием и выраженностью одышки и потребностью в более возвышенном изголовье, набухание яремных вен, увеличение печени) [10]. В настоящее время врач, согласно актуальным рекомендациям европейских и российских экспертов по СН, может прибегать к дополнительным способам определения степени застоя, используя инструментальные методы диагностики (рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование нижней полой вены с измерением ее диаметра в процессе дыхательных циклов, ультразвуковое исследование легких с определением В-линий) [11, 12]. Однако вероятность проведения таких исследований в течение амбулаторного приема, длительность которого ограничена минутами, их всеобщая доступность в повседневной практике вызывают сомнения. В то же время отсутствие возможности инструментального подтверждения данных осмотра пациента не только заставляет специалиста полагаться на собственную субъективную оценку состояния больного, но и затрудняет документирование текущего состояния пациента и его динамики. Всё это усложняет применение современной гибкой стратегии диуретической терапии для компенсации застоя в амбулаторных условиях, повышает риск декомпенсации и связанной с ней госпитализации больных с ХСН.

В дополнение к вышесказанному следует помнить, что декомпенсация дает клинические проявления в виде значимых отеков при задержке >3-5 л жидкости. Предшествуют этому состоянию так называемые скрытые отеки или задержка жидкости, которую при отсутствии дополнительных инструментальных диагностических опций можно лишь заподозрить косвенными методами — путем измерения массы тела в динамике и сравнения количества потребляемой и выделяемой жидкости. Таким образом, на амбулаторном этапе выявление скрытых отеков представляет определенные трудности. В подтверждение этому надо отметить, что по данным ряда исследований увеличение веса не всегда демонстрирует линейную зависимость в период, предшествующий

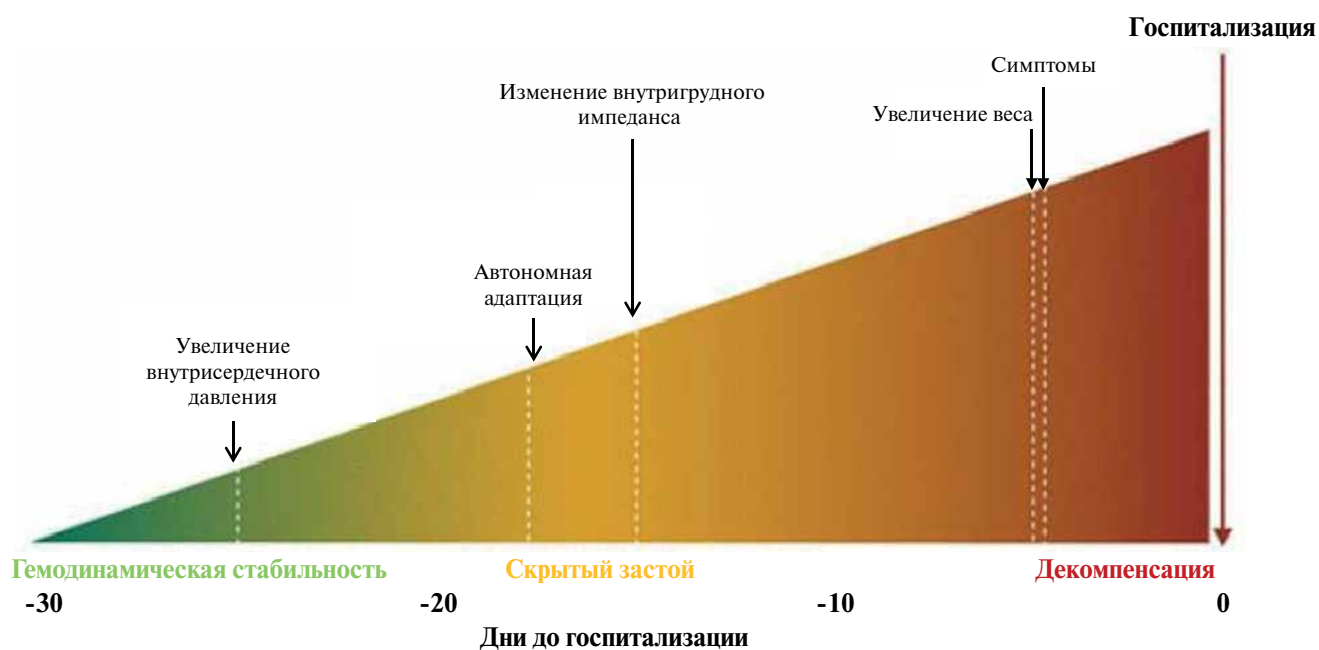


Рис. 2. Патофизиология и сроки стадий декомпенсации СН. Адаптировано из [31, 32].

декомпенсации СН, являясь параметром с низкой чувствительностью в её определении, а отсутствие набора массы не исключает наличие задержки жидкости в организме [12–15].

С точек зрения своевременного распознавания ухудшения состояния пациента, коррекции терапии и предотвращения госпитализаций в связи с декомпенсацией СН определенную привлекательность представляет дистанционный контроль выраженности отеочного синдрома с помощью телемедицинских технологий, осуществляемый медицинским персоналом или проводимый при помощи имплантированных устройств [7]. Вместе с тем, по данным наблюдательных исследований, рандомизированных и их метаанализов, влияние на исходы сбора информации об одном или более параметрах пациента (вес, артериальное давление, частота сердечных сокращений (электрокардиограмма), сатурация кислорода, симптомы СН) и передачи ее медицинскому персоналу противоречиво и продолжает изучаться [13, 16]. Результаты работ во многом зависят от методологического подхода и дизайна исследования, продолжается выявление целевой популяции пациентов для курации с помощью телемониторинга. Данные некоторых публикаций позволяют предположить, что наибольшая эффективность телеметрии наблюдается у пациентов с более тяжелой ХСН, с историей недавней декомпенсации, недостаточно обученных принципам самоконтроля [17–19], а применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения может способствовать обучению пациентов и повышению их приверженности к лечению на амбулаторном этапе, снижению эпизодов деком-

пенсации СН, что недавно было продемонстрировано в работе российских коллег [20].

Опубликованные исследования эффективности дистанционного контроля выраженности отеочного синдрома с помощью имплантированных электрофизиологических устройств (электрокардиостимуляторов, имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов, устройств для сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ/СРТ-Д) с включением дополнительных опций, контролирующих внутригрудной импеданс, активность пациента, вариабельность сердечного ритма и другие параметры) на сегодняшний день не дают однозначной оценки эффективности [21–25]. При этом результат анализа удаленного мониторинга с помощью имплантированного кардиовертера-дефибриллятора и СРТ-Д, применяемого у части пациентов НМИЦ, подтверждает, что эта методика позволяет оперативно получить объективную информацию о жизнеопасных нарушениях ритма, технических проблемах с имплантированными устройствами и помогает добиться улучшения прогноза пациентов, уменьшая время до принятия решения в мультидисциплинарной команде [26]. Подобные результаты подтверждают данные зарубежных публикаций [27]. В частности, серия исследований CardioMems с использованием специальных имплантированных устройств, способных измерять давление в легочной артерии, показала эффективность в отношении снижения госпитализаций, связанных с острой декомпенсацией СН [28, 29].

Однако для большинства больных СН в РФ форма наблюдения с использованием имплантируемых устройств в настоящее время недоступна в связи



Рис. 3. Технология ReDS (А — Прикроватная консоль с программным обеспечением и блок датчиков на пациенте; Б — Блок датчиков на пациенте, вид сзади).

с высокой стоимостью и инвазивностью вмешательства. Стоит также упомянуть, что в нашей стране до сих пор отсутствует утвержденная государством оплата за работу в системах удаленного наблюдения, и их использование и анализ поступающих данных основаны только на энтузиазме врачей, занимающихся программированием соответствующих приборов [30].

Надо заметить, что при неостром развитии декомпенсации увеличение давления в легочной артерии и снижение внутригрудного импеданса, являющихся маркерами повышения уровня жидкости в легких, нередко происходит намного раньше, чем прибавка веса, и наблюдается, в среднем, за 25 и 10–14 дней, соответственно, до появления симптомов декомпенсации ХСН и госпитализации (рис. 2) [28, 31–33].

В связи с вышеуказанными, с одной стороны, перспективностью мониторинга признаков застоя в легких на амбулаторном этапе, а, с другой стороны — сложностями использования в реальной клинической практике имплантируемых устройств, неинвазивные методы контроля отека могут стать эффективными инструментами для обнаружения предстоящей декомпенсации СН, предоставляя окно возможностей для адекватного и быстрого вмешательства.

На текущий момент представляется перспективным использование в клинической практике неинвазивной системы для измерения совокупного объема жидкости в легких — Remote Dielectric Sensing (ReDS, Sensible Medical, Израиль). Устройство представляет собой мобильную систему, датчики которой для проведения обследования закрепляются поверх одежды пациента друг напротив друга в проекции правого легкого (рис. 3).

Технология ReDS основана на измерении параметров радиоволн при прохождении через ткани:

электромагнитные волны малой мощности проходят через все легкое — от излучателя к приемнику.

Изменение детектируемых параметров радиоволн связано с диэлектрическими свойствами тканей и в основном определяется содержанием жидкости в легких [34]. Система ReDS измеряет совокупный объем жидкости, содержащейся в легких, и представляет результат в виде доли (%) объема жидкости в общем объеме легочной ткани. Оптимальный диапазон значений ReDS от 20% до 35% был подтвержден с использованием различных методов количественной визуализации [35]. Точность обследования с помощью ReDS сопоставима с результатами диагностики с использованием компьютерной томографии органов грудной клетки (уровень корреляции 94%), являющейся золотым стандартом оценки наличия жидкости в легочной ткани [36].

Эффективность применения технологии ReDS в снижении числа повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией СН в течение 30 и 90 дней после выписки из стационара была продемонстрирована в ряде клинических исследований [35, 37]. Оптимизация диуретической терапии и применения ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в совокупности с контролем приверженности пациентов к соблюдению медикаментозного и диетического режимов на фоне применения ReDS на амбулаторном этапе позволили снизить уровень повторных госпитализаций, связанных с кардиологическими причинами, и общее количество повторных госпитализаций на 78% и 54%, соответственно. Надо заметить, что корректировка терапии в группе пациентов, наблюдаемых с использованием ReDS, проводилась чаще по сравнению с контрольной группой [35], что подтверждает ценность обсуждаемой технологии в менеджменте ХСН.

Продолжая обсуждение повторных госпитализаций пациентов с ХСН, упомянем, что нами в более

Таблица 3

**Предикторы повторных госпитализаций после выписки
из кардиологических отделений, имеющих различную специализацию**

Клинический признак	Профиль отделения	Специализированное отделение сердечной недостаточности	Многопрофильное лечебное заведение, кардиологическое отделение
Предикторы повторной госпитализации		• учащенная ЧДД ($p=0,008$); • снижение АД, измеренного в ортостазе >10 мм рт.ст. ($p=0,002$); • повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови ($p=0,01$); • сниженное peak VO_2 по результатам кардиопульмонального теста ($p=0,03$)	• учащенная ЧСС ($p=0,02$); • признаки венозного застоя в малом круге кровообращения ($p=0,003$); • повышенный гематокрит ($p=0,03$); • сниженная СКФ_{MDRD} ($p=0,04$); • повышенный уровень АЛТ/АСТ в крови ($p=0,03$); • сниженный уровень натрия в крови ($p=0,02$); • сниженный уровень альбумина в крови ($p=0,04$)

Примечание: адаптировано из [38].

Сокращения: АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, Nt-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида, peak VO_2 — пиковое поглощение кислорода.

ранних публикациях были описаны простые клинические предикторы, ассоциирующиеся с риском повторного попадания в стационар и определяемые при выписке пациента с ХСН из различных отделений, где проводилась их компенсация (табл. 3) [38].

Очевидно, что часть выявленных предикторов имеет связь с наличием признаков тяжелой (терминальной) стадии ХСН, а часть отражает неполную коррекцию статуса больных (гипоальбуминурия и гипонатриемия, гемоконцентрация и гиперволемика), т.е. могут быть ликвидированы во время лечения в стационаре. При этом уровень резидуальной задержки жидкости на момент выписки пациента чаще всего недооценивается, а его мерилем могут быть частота дыхательных движений (обычно оценивается специалистами по ХСН) или данные рентгенографии органов грудной клетки (чаще используется перед выпиской в обычных стационарах). Не допустить выписку пациентов с повышенным содержанием жидкости в лёгких и тем самым снизить уровень повторных госпитализаций позволяет применение в качестве критерия достижения оптимального результата лечения показателя ReDS, как было показано Bensimhon D, et al. (2021г). Среди пациентов с показателем содержания жидкости в лёгких $>39\%$ при выписке уровень повторных госпитализаций в группе ReDS был снижен до нуля в период 30 дней и на 63% в период 90 дней после выписки в сравнении с контрольной группой. Дополнительно авторами было показано, что риск повторной госпитализации в течение 30 дней после острой декомпенсированной СН значительно зависел от величины показателя ReDS при выписке: среди пациентов с показателем ReDS $>39\%$ было госпитализировано $11,8\%$ больных, а среди пациентов с показателем ReDS $<39\%$ — лишь $1,4\%$ ($p=0,03$) [39].

Помимо использования данной технологии с целью сокращения частоты повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, исследователи указывают, что значения ReDS коррелируют с инвазивными параметрами внутрисердечной гемодинамики (давлением заклинивая легочной артерии) [40], что открывает перспективу использования технологии для персонифицированного использования неинвазивной оценки гемодинамики у наиболее “уязвимых” пациентов [41].

Заметим, что показатели ReDS соответствующим образом отражают и другие клинические ситуации, приводящие к росту объёма жидкости в лёгких, включая пневмонию, что является актуальным в современных условиях пандемии COVID-19 и демонстрирует потенциал этой технологии для обеспечения контроля течения заболевания, способствуя своевременному принятию клинических решений [42].

В дополнение к диагностической ценности обследования с использованием ReDS, такие характеристики, как мобильность установки, быстрое получение информации (обследование занимает ~ 90 сек), простота использования устройства и безопасность метода как для больного, так и для медицинского персонала, открывают возможности клинического применения технологии ReDS в системе управления сердечно-сосудистыми рисками на всех ступенях оказания медицинской помощи пациентам с ХСН, включая стационарный и амбулаторный этапы.

Заключение

Оценивая горизонты и реалии менеджмента пациентов с ХСН во второй декаде XXIв, можно констатировать, что эффективность управления данным состоянием и прогноз пациентов во многом зависят от применяющейся модели медицинской помощи.

Мультидисциплинарность подхода и возможность “бесшовного” ведения больных позволяют сократить смертность пациентов и снизить число повторных госпитализаций. В то же время сохраняется потребность клиницистов в инструментах, дающих возможность объективного мониторинга состояния пациента, в частности, выраженности застоя, для быстрой и соответствующей корректировки применяемой терапии СН. Современные исследования отражают возможности и результаты использования с подобной целью как имплантируемых, так и неинвазивных устройств, методов дистанционного контроля. Среди значительного спектра подобных технологий для реальной клинической практики оптимальными кажутся методики и инструменты, сочетающие простоту использования и интерпретации получаемых данных с возможностью применения последних для принятия решения о корректировке лечения пациента.

Всё вышесказанное позволяет сделать вывод, что будущее в диагностике и лечении ХСН связано не только с появлением новых лекарственных препара-

тов, устройств и медицинских технологий, но и с их персонализированным подбором для конкретного больного, равно как и с регулярным контролем состояния пациента и эффективности проводимого лечения.

В целом можно заключить, что своевременная диагностика и мониторинг состояния пациентов с ХСН, инвестиции как в первичное, так и в специализированное звенья медицинской помощи с привлечением новых технологий, развитие телемедицины и персонализированная мультидисциплинарная помощь, а также объективная оценка текущей ситуации и критическое отношение к ней могут способствовать существенной рационализации менеджмента ХСН и, следовательно, снижению финансового бремени ХСН в РФ.

Отношения и деятельность. Авторы благодарят за спонсорскую помощь в публикации и предоставление иллюстрационного материала АО “Компания “Грин Лиф Фарма”.

Литература/References

1. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8(7-13). (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
2. Garganeva AA, Kuzheleva EA, Kuzmichkina MA, et al. Characteristics and treatment of patients with heart failure admitted to a cardiology department in 2002 and 2016. Kardiologiya. 2018;58(12S):18-26. (In Russ.) Гарганеева А. А., Кузелева Е. А., Кузмичкина М. А. и др. Изменения характеристик и лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, поступивших в кардиологический стационар в 2002 и 2016 годах. Кардиология. 2018;58(12S):18-26. doi:10.18087/cardio.2605.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;ehab368. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
4. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
5. Moertl D, Altenberger J, Bauer N, et al. Disease management programs in chronic heart failure: Position statement of the Heart Failure Working Group and the Working Group of the Cardiological Assistance and Care Personnel of the Austrian Society of Cardiology. Wien Klin Wochenschr. 2017;129(23-24):869-78. doi:10.1007/s00508-017-1265-0.
6. Vinogradova NG. City Center for the Treatment of Chronic Heart Failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2019;59(2S):31-9. (In Russ.) Виноградова Н. Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(2S):31-9. doi:10.18087/cardio.2621.
7. Shlyakhto EV, Zvartau NE, Villevalde SV, et al. Implemented models and elements for heart failure care in the regions of the Russian Federation: prospects for transformation into regional cardiovascular risk management systems. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3792. (In Russ.) Шляхто Е. В., Звартан Н. Э., Виллевалде С. В. и др. Реализованные модели и элементы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в регионах Российской Федерации: перспективы трансформации в региональные системы управления сердечно-сосудистыми рисками. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3792. doi:10.15829/1560-4071-2020-4-3792.
8. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUSHFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2018;58(10S):9-19. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В. и др. Результаты 3-х летней работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUSHFR): взаимосвязь менеджмента и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
9. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. Kardiologiya. 2015;55(10):5-13. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Лясникова Е. А., Юрченко А. В. и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):5-13. doi:10.18565/cardio.2015.10.5-13.
10. Sitnikova MYu, Fedotov PA, Lyasnikova EA, et al. Modern principles of diagnosis and treatment of heart failure: textbook. SPb.: INFO-RA, 2018. 100p. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Федотов П. А., Лясникова Е. А. и др. Современные принципы диагностики и лечения СН. Учебное пособие. СПб.: Инфо-ра; 2018:100 с.
11. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137-55. doi:10.1002/ehf.1369.
12. Mareev VYu, Garganeva AA, Ageev FT, et al. The use of diuretics in chronic heart failure. Position paper of the Russian Heart Failure Society. Kardiologiya. 2020;60(12):13-47. (In Russ.) Мареев В. Ю., Гарганеева А. А., Агеев Ф. Т. и др. Экспертное мнение по применению диуретиков при хронической сердечной недостаточности. Общество специалистов по сердечной недостаточности. Кардиология. 2020;60(12):13-47. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1427.
13. Mareev YuV, Zinchenko AO, Myasnikov RP, et al. Telemonitoring in patients with chronic heart failure. Kardiologiya. 2019;59(9S):4-15. (In Russ.) Мареев Ю. В., Зинченко А. О., Мясников Р. П. и др. Применение телеметрии у больных с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2019;59(9S):4-15. doi:10.18087/cardio.n530.
14. Lyngå P, Persson H, Hägg-Martinell A, et al. Weight monitoring in patients with severe heart failure (WISH). A randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2012;14(4):438-44. doi:10.1093/eurjhf/hfs023.
15. Zhang J, Goode KM, Cuddihy PE, Cleland JG. TEN-HMS Investigators. Predicting hospitalization due to worsening heart failure using daily weight measurement: analysis of the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. Eur J Heart Fail. 2009;11(4):420-7. doi:10.1093/eurjhf/hfp033.
16. Alvarez P, Sanis A, Brown J, et al. Chronic disease management in heart failure: focus on telemedicine and remote monitoring. Rev Cardiovasc Med. 2021;22(2):403-13. doi:10.31083/j.rcm2202046.
17. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure Investigators. Impact of remote telemedical management on mortality and hospitalizations in ambulatory patients with chronic heart failure: the telemedical interventional monitoring in heart failure study. Circulation. 2011;123(17):1873-80. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.018473.

18. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1047-57. doi:10.1016/S0140-6736(18)31880-4.
19. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Better Effectiveness After Transition-Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospitalized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition -- Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2016;176(3):310-8. doi:10.1001/jamainternmed.2015.7712.
20. Grebennikova AA, Stoliarov AU, Lopatin YuM. The use of platform for remote monitoring on the base of mobile app for improving self-care in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2017;57(54):11-8. (In Russ.) Гребенникова А.А., Столяров А.Ю., Лопатин Ю.М. Применение платформы удаленного мониторинга на базе мобильного приложения для повышения приверженности к самопомощи пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2017;57(54):11-8. doi:10.18087/ cardio.2413.
21. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9943):583-90. doi:10.1016/S0140-6736(14)61176-4.
22. Morgan JM, Dimitrov BD, Gill J, et al. Rationale and study design of the REM-HF study: remote management of heart failure using implanted devices and formalized follow-up procedures. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(9):1039-45. doi:10.1002/ehf.149.
23. Morgan JM, Kitt S, Gill J, et al. Remote management of heart failure using implantable electronic devices. *Eur Heart J*. 2017;38(30):2352-60. doi:10.1093/eurheartj/ehx227.
24. Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail*. 2017;5(3):216-25. doi:10.1016/j.jchf.2016.12.011.
25. Boriani G, Da Costa A, Quesada A, et al. Effects of remote monitoring on clinical outcomes and use of healthcare resources in heart failure patients with biventricular defibrillators: results of the MORE-CARE multicentre randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(3):416-25. doi:10.1002/ehf.626.
26. Lebedeva VK. Improvement of methods of chronic heart failure electrotherapy: dissertation of the doctor of medical sciences, author's abstract. SPb., 2018. 35 p. (In Russ.) Лебедева В.К. Совершенствование методов электротерапии хронической сердечной недостаточности: автореферат диссертации доктора медицинских наук. СПб., 2018. 35 с.
27. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1181-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.12.012.
28. Veenis JF, Brugts JJ. Remote monitoring of chronic heart failure patients: invasive versus non-invasive tools for optimising patient management. *Neth Heart J*. 2020;28(1):3-13. doi:10.1007/s12471-019-01342-8.
29. Brugts JJ, Veenis JF, Radhoe SP, et al. A randomised comparison of the effect of haemodynamic monitoring with CardiOMEMS in addition to standard care on quality of life and hospitalisations in patients with chronic heart failure: Design and rationale of the MONITOR HF multicentre randomised clinical trial. *Neth Heart J*. 2020;28(1):16-26. doi:10.1007/s12471-019-01341-9.
30. Lebedeva VK, Lyubimtseva TA, Lebedev DS. Remote monitoring in management of patients with cardiac pacemakers, implantable cardioverters-defibrillators, and devices for cardiac resynchronization therapy. *Bulletin of Arrhythmology*. 2017;(88):57-61. (In Russ.) Лебедева В.К., Любимцева Т.А., Лебедев Д.С. Удаленный мониторинг в наблюдении за пациентами с электрокардиостимуляторами, имплантируемыми кардиовертерами-дефибрилляторами и устройствами сердечной ресинхронизирующей терапии. *Вестник аритмологии*. 2017;(88):57-61.
31. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep*. 2009;6(4):287-92. doi:10.1007/s11897-009-0039-z.
32. Emami S. Remote Monitoring to Reduce Heart Failure Readmissions. *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(1):40-7. doi:10.1007/s11897-017-0315-2.
33. Abraham WT, Compton S, Haas G, et al. Intrathoracic Impedance vs Daily Weight Monitoring for Predicting Worsening Heart Failure Events: Results of the Fluid Accumulation Status Trial (FAST) Congest Heart Fail. 2011;17(2):51-5. doi:10.1111/j.1751-7133.2011.00220.x.
34. Amir O, Rappaport D, Zafrir B, Abraham WT. A novel approach to monitoring pulmonary congestion in heart failure: initial animal and clinical experiences using remote dielectric sensing technology. *Congest Heart Fail*. 2013;19(3):149-55. doi:10.1111/chf.12021.
35. Lala A, Barghash MH, Giustino G, et al. Early use of remote dielectric sensing after hospitalization to reduce heart failure readmissions. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1047-54. doi:10.1002/ehf2.13026.
36. Amir O, Azzam ZS, Gaspar T, et al. Validation of remote dielectric sensing (ReDS™) technology for quantification of lung fluid status: Comparison to high resolution chest computed tomography in patients with and without acute heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;221:841-6. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.323.
37. Amir O, Ben-Gal T, Weinstein JM, et al. Evaluation of remote dielectric sensing (ReDS) technology-guided therapy for decreasing heart failure re-hospitalizations. *Int J Cardiol*. 2017;240:279-84. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.120.
38. Sitnikova MYu, Bortsova MA, Galenko VL, et al. Continuum stages for prognosis improvement in different subgroups of heart failure patients: from the organization of management and optimization of physical rehabilitation program to specification of risk factors. *Translational Medicine*. 2015;(5):62-72. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Борцова М.А., Галенко В.Л. и др. Этапы континуума для улучшения прогноза в разных подгруппах больны ХСН: от организации менеджмента и оптимизации программы физической реабилитации к уточнению доступных для исследования факторов риска. *Трансляционная медицина*. 2015;(5):62-72. doi:10.18705/2311-4495-2015-0-5-62-72.
39. Bensimhon D, Alali SA, Curran L, et al. The use of the reds noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: A pilot study. *Heart Lung*. 2021;50(1):59-64. doi:10.1016/j.hrtlung.2020.07.003.
40. Uriel N, Sayer G, Imamura T, et al. Relationship Between Noninvasive Assessment of Lung Fluid Volume and Invasively Measured Cardiac Hemodynamics. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e009175. doi:10.1161/JAHA.118.009175.
41. Imamura T, Narang N. Advances in Hemodynamic Monitoring in Heart Failure Patients. *Intern Med*. 2021;60(2):167-71. doi:10.2169/internalmedicine.4615-20.
42. Mei F, Di Marco Berardino A, Bonifazi M, et al. Validation of Remote Dielectric Sensing (ReDS) in Monitoring Adult Patients Affected by COVID-19 Pneumonia. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(6):1003. doi:10.3390/diagnostics11061003.



Практические аспекты анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца

Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А.

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией сердца и связана с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти, при этом последнее обстоятельство частично объясняется нередким сочетанием с ишемической болезнью сердца (ИБС). При наличии показаний пациентам с ФП необходима постоянная терапия оральными антикоагулянтами для предотвращения тромбозомболических осложнений. Кроме того, пациентам с ИБС, которым необходимо выполнение неотложного или elective коронарного вмешательства, требуется назначение двойной анти тромботической терапии. Поэтому у врачей часто возникает серьезная дилемма при выборе наиболее адекватного режима анти тромботической терапии для пациентов с ФП, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству. Интегрирование двух медикаментозных подходов к лечению одного пациента с сопутствующими ФП и ИБС является сложной задачей и должно соблюдать баланс между высокой степенью эффективности и безопасностью. В статье приводится обзор исследований, посвященных этой проблеме.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, анти тромботическая терапия, антикоагулянты, дабигатран.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад.

В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Шаваров А. А.* — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-3929-431X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shavarov@yahoo.com

АТП — анти тромботические препараты, ДАТ — двойная анти тромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, КШ — коронарное шунтирование, ОАК — оральные антикоагулянты, ОИМ — острый инфаркт миокарда, ОКС — острый коронарный синдром, ОШ — отношение шансов, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТАТ — тройная анти тромботическая терапия, ТЭО — тромбозомболические осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, RR — относительный риск.

Рукопись получена 25.08.2021

Рецензия получена 14.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Шаваров А. А. Практические аспекты анти тромботической терапии у пациентов с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4653. doi:10.15829/1560-4071-2021-4653

Practical aspects of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease

Kobalava Zh. D., Shavarov A. A.

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia, which is associated with an increased risk of cardiovascular death. The latter is partly due to the common combination with coronary artery disease (CAD). If indicated, patients with AF need continuous direct oral anticoagulant therapy to prevent thromboembolic events. In addition, patients with CAD who require urgent or elective percutaneous coronary intervention require dual antiplatelet therapy. Therefore, physicians often face a dilemma when choosing the most appropriate antithrombotic therapy regimen for AF patients undergoing percutaneous coronary intervention. Integrating two medication approaches to treat a single patient with a combination of AF and CAD is challenging and must strike a balance between high efficacy and safety. This article provides an overview of studies on this issue.

Keywords: atrial fibrillation, coronary artery disease, antiplatelet therapy, anticoagulants, dabigatran.

Relationships and Activities: none.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Shavarov A. A.* ORCID: 0000-0003-3929-431X.

*Corresponding author: shavarov@yahoo.com

Received: 25.08.2021 **Revision Received:** 14.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Kobalava Zh. D., Shavarov A. A. Practical aspects of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4653. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4653

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является самым распространенным сердечно-сосудистым заболеванием (ССЗ) [1], а фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее частым нарушением сердечного ритма [2]. Распространенность стенокардии напряжения в популяционных исследованиях увеличивается с возрастом:

у женщин с 5-7% в возрасте 45-64 лет до 10-12% в возрасте 65-84 лет, а у мужчин — с 4-7% до 12-14% в этих же возрастных категориях [3]. ИБС остается ведущей причиной смерти во всем мире, и если в 1990г по причине ИБС умерло 5,74 млн человек (12%), то в 2013г количество смертей возросло до 8,14 млн (16,8%) [4].

ФП страдает 1-2% населения в целом, и ее встречаемость также увеличивается с возрастом с 0,14% у лиц моложе 50 лет до 4% у пациентов в возрасте от 60-70 лет и до 14% у лиц старше 80 лет [2].

Роль оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов с неклапанной ФП и умеренным/высоким риском инсульта и системных тромбоэмболических осложнений (ТЭО) определена текущими рекомендациями [5-7]. У пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией внутрикоронарного стента, очевидна необходимость использования двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) [8]. Оба этих фармакологических подхода были разработаны на основании результатов ряда рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых были изучены препараты, их режимы дозирования и продолжительность терапии [5-7]. Тактика применения антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии довольно четкая, когда у пациента ФП и ЧКВ не связаны друг с другом. Однако в случаях, когда у пациента с ФП возникает необходимость в проведении ЧКВ, или у пациента с ИБС развивается ФП, практикующий врач может оказаться в трудном положении, которое требует выбора антитромботической терапии, должной найти компромисс между риском ишемических (атеротромботических) событий и угрозой кровотечения. В данной статье мы приводим обзор имеющихся данных и обсуждаем подходы к антитромботическому лечению у пациентов с ФП и ИБС, в т.ч. перенесших неотложную или плановую процедуры ЧКВ.

Распространенность ИБС, и ее влияние на исходы у пациентов с ФП

Распространенность ИБС у пациентов с ФП в международных клинических исследованиях колеблется от 14 до 46% [9-16]. В ключевом РКИ RE-LY [9] предшествующий инфаркт миокарда (ИМ) имел место у 16,9% пациентов с ФП (предшествующая ИБС у 31% пациентов), в РКИ ARISTOTLE [10] — у 14,2% (предшествующая ИБС у 6639 (36,5%) пациентов), в РКИ ROCKET-AF [11] — у 2468 (17,3%). В РКИ RACE II, в которое были включены только пациенты с постоянной формой ФП, частота ИБС составила 18,1% [12]. В исследованиях с участием пациентов с пароксизмальной и персистирующей формами ФП, таких как AFFIRM [13] и ATHENA [14], частота ИБС составила 38 и 30%, соответственно. В проспективном исследовании Kraleв S, et al. ИБС была установлена у 34% пациентов с ФП, при этом среди лиц старше 70 лет ее доля была выше — 41% [15]. Lip GYN, et al. выявили ИБС у 46% пациентов с ФП, что дало авторам основание считать ИБС одной из самых распространенных причин данной аритмии [16].

В работе Nous FMA, et al. компьютерная томография установила гемодинамически значимые стенозы ($\geq 50\%$) коронарных артерий у 24 (26%) из 94 пациен-

тов с ФП без подозреваемой или ранее доказанной ИБС [17]. При этом у половины пациентов с ФП выявленная локализация и распространенность атеросклероза коронарных артерий позволила отнести их к категории высокого риска неблагоприятных исходов.

По данным 5 амбулаторно-поликлинических регистров РЕКВАЗА из 3169 пациентов с ФП у 2497 (78,8%) имела место ИБС, а предшествующий ИМ был у 703 (22,2%) пациентов [18]. В многоцентровом регистре РИФ-ХСН, в который было включено 1003 пациента с ФП и хронической сердечной недостаточностью (СН), сопутствующая ИБС была у 686 (68,4%), а предшествующий ИМ — у 382 (38,1%) больных [19].

В РКИ AFFIRM наличие ИБС уменьшало выживаемость пациентов с ФП на 55% [20]. По данным регистра РЕКВАЗА у пациентов с ФП предшествующий ИМ увеличивал риск сердечно-сосудистой смерти на 52% ($p=0,001$), смерти от всех причин на 39% ($p=0,001$) [18]. Наличие ИБС у пациентов с ранее диагностированной ФП ассоциировано с рецидивирующими эпизодами ФП [21], симптомной СН [22] и повышенной смертностью [23].

Таким образом, общая распространенность ИБС у пациентов с ФП относительно большая, причем по данным российских регистровых исследований она выше, чем в международных РКИ при фактически сопоставимой доле лиц с ИМ в анамнезе. ИБС ухудшает прогноз пациентов с ФП, которая, в свою очередь, может являться маркером тяжелого атеросклероза коронарных артерий.

Распространенность ФП и ее влияние на исходы у пациентов с ИБС

Острый ИМ (ОИМ) является доказанным фактором риска развития ФП, эпизоды которой возникают у 6-21% пациентов с ОИМ [24]. По данным Jabre P, et al. каждый десятый пациент с ОИМ имел в анамнезе документально подтвержденную ФП, а у каждого четвертого пациента без анамнеза ФП данная аритмия возникала во время или после ОИМ [25]. В исследовании “случай-контроль”, включавшем 2460 пациентов с ОИМ, было показано, что атеросклероз ветвей коронарных артерий, снабжающих предсердия, являлся предиктором развития ФП на ранних этапах после ОИМ независимо от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, размера левого предсердия, времени до начала реперфузионной терапии или типа коронарного кровотока по классификации TIMI после ЧКВ [25].

У пациентов с ОИМ, имеющих в анамнезе ФП, отмечалась более высокая летальность в сравнении с пациентами без ФП [26]. В крупном популяционном исследовании, включавшем 6384 пациента с ОИМ, впервые возникшая ФП осложняла течение ОИМ в 10,8% случаев и была связана с более высоким риском госпитальной смерти (относительный

риск (RR) 2,3; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,9-3,0; $p<0,001$) и повторной госпитализации в течение 30 дней (21,7 vs 16%; $p<0,001$) [27]. У пациентов с впервые возникшей ФП в ходе госпитализации по поводу ОИМ были в 3,7 раза выше риск развития кардиогенного шока, в 2,5 раза выше риск инсульта и почти в 2 раза выше риск СН ($p<0,001$ для всех случаев) [27]. В Датском многоцентровом клиническом исследовании [28] было установлено, что развитие ФП в период учетной госпитализации по поводу ИМ было связано со значимым повышением риска внезапной сердечной смерти.

В РКИ OPTIMAAL были рандомизированы 5447 пациентов с ОИМ и систолической дисфункцией левого желудочка, при этом исходно ФП имела у 655 (12%) [29]. В сравнении с пациентами без аритмии у лиц с имеющейся ФП были выше риски общей смерти (скорректированный RR 1,32; 95% ДИ 1,13-1,56; $p=0,0010$), сердечно-сосудистой смерти (скорректированный RR 1,31; 95% ДИ 1,10-1,56; $p=0,003$) и инсульта (скорректированный RR 1,77; 95% ДИ 1,31-2,40; $p<0,001$). Впервые возникшая ФП, диагностированная у 345 (7,2%) пациентов в течение среднего периода наблюдения 2,7 лет, была связана с увеличением скорректированного RR этих исходов (1,82, 1,91 и 2,29, соответственно; $p<0,001$ для всех случаев).

ФП возникает приблизительно у 20-40% пациентов с ИБС после коронарного шунтирования (КШ) [30, 31]. Послеоперационная ФП обычно развивается через 2-4 дня после процедуры КШ и, несмотря на ее относительно хорошую переносимость пациентами, она повышает риск инсульта и системных ТЭО и увеличивает продолжительность госпитализации [30]. ФП является независимым предиктором нового коронарного события, увеличивая его вероятность в 2,2 раза [32].

У пациентов с доказанной стабильной ИБС выявляемость ФП ниже, чем при остром коронарном синдроме (ОКС). В регистре REACH, включавшем 68236 амбулаторных пациентов с установленными ССЗ или как минимум с тремя факторами риска атеротромбоза (средний возраст 70 лет; 34,2% с ИМ в анамнезе), ФП как сопутствующая патология значилась у 12,5% пациентов с ИБС [33].

В японском проспективном РКИ REAL-CAD, включавшем 13054 пациента со стабильной ИБС (средний возраст 68 лет; 51,5% с ИМ в анамнезе), доля пациентов с ФП составила 6,2% [34]. В исследовании Pilgrim T, et al. из 6308 пациентов с ИБС, подвергшихся ЧКВ с имплантацией стентов, у 323 (5,3%) имелась ФП [35].

На этапе включения в РКИ ACTION из 7665 пациентов со стабильной ИБС (средний возраст 66 лет; 54% с ИМ в анамнезе) у 313 (4,1%) была отмечена ФП [36]. В течение 5-летнего периода наблюдения

пациенты с ИБС и ФП имели выше риск смерти от всех причин (скорректированный RR 1,42; 95% ДИ 1,03-1,95; $p<0,001$) и симптомной СН (скорректированный RR 1,67; 95% ДИ 1,02-2,74; $p<0,001$), чем пациенты с ИБС без ФП при включении в РКИ. У 574 (7,4%) пациентов ФП развилась в период наблюдения и ассоциировалась с повышенным риском смерти, СН, а также инсульта.

Таким образом, заболеваемость ФП варьируется в зависимости от формы ИБС, географического региона. У пациентов как с ОКС, так и стабильной ИБС предшествующая и вновь развившаяся ФП взаимосвязаны с плохим прогнозом в отношении сердечно-сосудистых событий и летальных исходов.

Антитромботическая терапия у пациентов с ФП и сопутствующей стабильной ИБС

В РКИ RE-LY в сравнении с варфарином дабигатран в дозе 150 мг 2 раза/сут. снижал риск инсульта и системных ТЭО (RR 0,66; 95% ДИ 0,53-0,82; $p<0,001$ для гипотезы “превосходства”) и риск сердечно-сосудистой смерти (RR 0,85; 95% ДИ 0,72-0,99; $p=0,04$) [9], что не удалось продемонстрировать другим прямым ОАК (ПОАК) в более поздних исследованиях.

В *post hoc* анализе РКИ RE-LY события (инсульты, системные ТЭО, ИМ, тромбоэмболия легочной артерии, большие кровотечения, смерть от всех причин), включенные в показатель “чистая клиническая польза”, развивались на фоне приема дабигатрана 150 мг 2 раза/сут. с частотой 7,11% в год, дабигатрана 110 мг 2 раза/сут. — 7,34% в год, варфарина — 7,91% в год (отношение шансов (ОШ) 0,90; 95% ДИ 0,82-0,99; $p=0,02$ для дабигатрана 150 мг и ОШ 0,92; 95% ДИ 0,84-1,01; $p=0,09$ для дабигатрана 110 мг). У пациентов с ФП, имеющих предшествующий анамнез ИБС/ИМ, сохранялись преимущества дабигатрана перед варфарином в сравнении с лицами без анамнеза ИБС/ИМ [37].

В субанализе РКИ RE-LY 6952 (38,4%) из 18113 пациентов с ФП наряду с дабигатраном или варфарином получали антитромбоцитарные препараты (АТП) на каком-то этапе периода наблюдения. При этом 5789 (32,0%) пациентов принимали только аспирин, 351 (1,9%) — только клопидогрел, 812 (4,5%) — оба препарата. Следует отметить, что только 27% пациентов на протяжении всего исследования одновременно принимали ОАК и АТП [38].

Дабигатран в дозе 110 мг 2 раза/сут. не уступал варфарину в снижении риска инсульта и системных ТЭО вне зависимости от того, получали ли пациенты АТП (ОШ 0,93; 95% ДИ 0,70-1,25) или нет (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,66-1,15; $p=0,738$). В обеих подгруппах сравнения было меньше больших кровотечений на фоне приема дабигатрана, чем варфарина (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,67-1,00 для подгруппы, получавшей АТП; ОШ 0,79; 95% ДИ 0,64-0,96 для подгруппы, не получав-

шей АТП; $p=0,794$). Также отмечалось меньше внутричерепных кровоизлияний, малых и общих кровотечений, на фоне приема дабигатрана, чем варфарина независимо от приема АТП ($p=0,372$; $0,505$ и $0,851$, соответственно) [38].

Дабигатран в дозе $150 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ снижал риск инсульта и системных ТЭО в сравнении с варфарином. Прием АТП несколько ослаблял этот эффект в сравнении с пациентами, которые не принимали АТП, однако эти различия были статистически не значимыми (ОШ $0,80$; 95% ДИ $0,59-1,08$ vs ОШ $0,52$; 95% ДИ $0,38-0,72$, соответственно; $p=0,058$). Риск больших кровотечений между дабигатраном в дозе $150 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ и варфарином был сопоставим и не зависел от приема АТП (ОШ $0,93$; 95% ДИ $0,76-1,12$ для подгруппы, получавшей АТП; ОШ $0,94$; 95% ДИ $0,78-1,15$ для подгруппы, не получавшей АТП; $p=0,875$). Однако в отношении риска внутричерепных кровотечений дабигатран в дозе $150 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ был лучше варфарина независимо от того, получали ли пациенты АТП (ОШ $0,47$; 95% ДИ $0,28-0,80$) или нет (ОШ $0,36$; 95% ДИ $0,21-0,63$; $p=0,526$) [38].

В разных точках периода наблюдения 6140 ($33,9\%$) наряду с дабигатраном или варфарином получали один АТП, а 812 ($4,5\%$) — два АТП. Проведенный анализ показал увеличение риска больших кровотечений при одновременном применении с ОАК как двух (ОШ $2,31$; 95% ДИ $1,79-2,98$), так и одного АТП (ОШ $1,60$; 95% ДИ $1,42-1,82$; $p<0,001$ для обоих случаев). Увеличение RR не зависело от того, получал ли пациент варфарин или дабигатран в дозе 110 мг или $150 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$, однако абсолютный риск больших кровотечений были самыми низкими при приеме дабигатрана в дозе $110 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ [38].

Субанализ РКИ ROCKET-AF показал, что при сопоставимом риске инсульта и системных ТЭО риск ишемических событий (сердечно-сосудистой смерти, ИМ или нестабильной стенокардии) был ниже у пациентов с ФП, которые получали ривароксабан в сравнении с варфарином, хотя эти различия не были статистически значимыми (скорректированное ОШ $0,88$; 95% ДИ $0,75-1,03$; $p=0,103$) [39]. При этом риск развития ишемических событий был выше у пациентов с предшествующим ИМ, чем у лиц без ИМ в анамнезе (ОШ $3,04$; 95% ДИ $2,59-3,56$; $p<0,0001$) как в группе ривароксабана, так и группе варфарина ($p=0,10$).

Более высокий статистически значимый риск наступления комбинированной конечной точки (КТ) безопасности, включавшей большие и небольшие клинически значимые кровотечения, был установлен на фоне приема ривароксабана, чем на терапии варфарином у пациентов с предшествующим ИМ в сравнении с лицами без ИМ (ОШ $1,24$; 95% ДИ $1,03-1,43$ vs ОШ $0,99$; 95% ДИ $0,92-1,08$, соответственно; $p=0,0352$). Частично это связано с более

частым сопутствующим применением аспирина, который к 30 дню наблюдения получали в комбинации с ОАК $\sim 22\%$ пациентов [39].

В субанализе РКИ ARISTOTLE апиксабан статистически значимо превосходил варфарин по эффективности снижения риска инсульта и системных ТЭО в одинаковой степени как у пациентов с ФП и ИБС, так и без ИБС (ОШ $0,95$; 95% ДИ $0,71-1,27$ vs ОШ $0,70$; 95% ДИ $0,56-0,89$, соответственно; $p=0,11$), так же как и в снижении риска смерти (ОШ $0,96$; 95% ДИ $0,81-1,13$ vs ОШ $0,85$; 95% ДИ $0,73-0,98$, соответственно; $p=0,28$) [40]. Риск больших кровотечений был ниже на фоне приема апиксабана, а не варфарина, при этом пациенты с и без предшествующей ИБС имели сходную частоту больших кровотечений ($2,72$ vs $2,54\%$ на 100 пациенто-лет, соответственно; $p=0,36$).

На момент рандомизации аспирин получали $42,2\%$ пациентов с ФП и ИБС и $24,5\%$ пациентов без ИБС. Апиксабан был лучше варфарина по показателю эффективности вне зависимости от приема аспирина ($p=0,86$) [40]. Частота развития ИМ в период наблюдения в группах, получавших апиксабан и варфарин независимо от приема аспирина, статистически значимо не отличалась.

Таким образом, у пациентов с ФП наличие ИБС, а также сопутствующий ей прием АТП не изменяли эффективность и безопасность дабигатрана в сравнении с варфарином, в т.ч. в отношении снижения риска внутричерепных кровотечений. Сопутствующее назначение АТП увеличивало риск развития больших кровотечений при одновременном приеме с ОАК, однако абсолютная частота кровотечений на фоне приема дабигатрана в дозе $110 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ ниже, чем дабигатрана в дозе $150 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ или варфарина. Поэтому сниженная доза дабигатрана может быть предпочтительней при необходимости назначения АТП у пациентов с ФП и ИБС, имеющих высокий риск геморрагических осложнений. С учетом более высокого профиля эффективности и безопасности апиксабан также предпочтительней варфарина у пациентов с ФП и сопутствующей ИБС. В сравнении с варфарином ривароксабан увеличивает риск больших и небольших клинически значимых кровотечений у пациентов с ФП и ИМ в анамнезе при сохранении эффективности в отношении инсульта и системных ТЭО.

Дабигатран в дозе $150 \text{ мг } 2 \text{ раза/сут.}$ является единственным препаратом, который был лучше варфарина не только в снижении риска внутричерепных кровотечений, но и риска ишемического инсульта.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что ССЗ являются лидирующей причиной летальности у пациентов с ФП [41, 42], при этом инсульт вызывает лишь каждый шестой случай сердечно-сосудистой смерти [43]. В этой связи дабигатран приобретает исключительную позицию среди ПОАК.

Прадакса®
дабигатрана этексيلات

Праксбайнд®
идаруцизумаб

ВАШ ВЫБОР – ЕЕ БУДУЩЕЕ!

**Прадакса® – это единственный#
НОАК, сочетающий 4 преимущества
по сравнению с хорошо
контролируемым варфарином¹:**

- ✓ Снижение на 24%* риска ишемического инсульта^{1,2}
- ✓ Снижение на 20%** риска сердечно-сосудистой смерти³
- ✓ Снижение на 72%** риска внутримозговых кровоизлияний³
- ✓ Возможность нейтрализации в неотложной ситуации⁴⁻⁶

*Среди лекарственных препаратов в Государственном реестре лекарственных средств по состоянию на 12.12.2019, доступным по ссылке: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. **Снижение относительного риска для дозирования 150 мг у пациентов с ФП. #Снижение относительного риска при назначении согласно инструкции у пациентов с ФП. ФП – фибрилляция предсердий

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med. 2009;361:1139–1151. 2. Pradaxa; EU, SmpC, доступно по ссылке http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf, дата доступа – 11.12.2019. 3. Lip et al. Thromb Haemost 2014; 111: 933–942. 4. Raval AN et al; Circulation. 2017;135:e604–e633. 5. Eikelboom JW et al. Br J Anaesth. 2017. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Праксбайнд, ЛП-005017.

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Прадакса® (ПРАДАКСА®). Регистрационный номер: ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). **МНН:** дабигатрана этексيلات. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит действующее вещество: 172,95 мг дабигатрана этексилата эквивалента, что соответствует 150 мг дабигатрана этексилата. **Код АТХ:** B01AE07. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и профилактика инсульта у пациентов после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбозов и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК <30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, наличие злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя операция на головном или спинном мозге или офтальмологическая операция, недавнее внутримозговое кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные соустья, сосудистые аневризмы или большие внутримозговые или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, далтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, апиксабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера или при выполнении катетерной абляции при фибрилляции предсердий; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоспорина, итраконазола, такролимуса и дронедрона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь 1 или 2 раза в день (в зависимости от показаний) независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения прохождения препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания:** при изъятии капсулы из блистера: открыть один индивидуальный блистер от блистер-упаковки по линии перфорации; вынуть капсулу из блистера, отделив фольгу; не выдавливать капсулу через фольгу. **Побочное действие:** побочные эффекты, выявленные при применении препарата с целью профилактики ТГВ после ортопедических операций, для профилактики инсульта и системных тромбозов у пациентов с фибрилляцией предсердий, для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. Часто (≥1/100, <1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия. **Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания:** риск развития кровотечения. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечений. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита и крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или эритроцитного времени свертывания. В случае, когда эти тесты не доступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. **Условия хранения:** хранить в оригинальной упаковке для защиты от влаги при температуре не выше 25 °C. Не помещайте капсулы в таблетки и организаторы для лекарств, за исключением тех, в которых они могут оставаться в оригинальной упаковке (блистер). Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности:** 3 года. Не использовать после истечения срока годности. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Праксбайнд®. Регистрационный номер: ЛП-005017. **Международное непатентованное наименование:** идаруцизумаб. **Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения. **Состав:** на 1 флакон: действующее вещество: идаруцизумаб 2,50000 г. **Показания к применению:** препарат ПРАКСБАЙНД – это специфический антагонист дабигатрана, показанный пациентам, получающим лечение препаратом ПРАДАКСА, в тех ситуациях, когда требуется быстрое устранение антикоагулянтных эффектов дабигатрана, а именно, при: Экстренном хирургическом вмешательстве/неотложной процедуре; Жизнью угрожающем или неконтролируемом кровотечении. **Противопоказания:** Возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют); гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным компонентам препарата. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза препарата составляет 5 г (2 флакона по 2,5 г/100 мл). Препарат (2 флакона по 2,5 г/100 мл) вводится внутривенно в виде двух последовательных инфузий длительностью не более 5–10 мин каждая или в виде болюса. У органического числа пациентов в течение 24 часов после приема идаруцизумаба наблюдается восстановление концентрации несвязанного дабигатрана и сопутствующая пролонгация теста на свертывание. Возможно применение второй дозы 5 г препарата ПРАКСБАЙНД в следующих ситуациях: возобновление клинически значимого кровотечения вместе с увеличением времени свертывания, или Пациент нуждается во второй неотложной хирургической процедуре при увеличенном времени свертывания. Соответствующие параметры коагуляции – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), разведенное тромбиновое время (РТВ) и эритроцитное время свертывания (ЭВТ). Лекарственные препараты для парентерального введения перед назначением следует проверить на наличие механических включений и изменение цвета. **Препарат ПРАКСБАЙНД не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.** Введение препарата может быть осуществлено через ранее установленный венозный катетер. Катетер необходимо промыть стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9 %) до и после инфузии препарата. **Одновременное введение других препаратов через тот же венозный доступ не разрешается.** До начала использования запечатанный флакон может в течение 48 часов находиться при комнатной температуре (до 30 °C), если хранится во вторичной упаковке, защищающей от света. При комнатной температуре после вскрытия флакона идаруцизумаб сохраняет физическую и химическую стабильность в течение 6 часов. Раствор не должен оставаться на свету более чем на 6 часов. ПРАКСБАЙНД – препарат для однократного использования и не содержит консервантов. Возобновление антиромботической терапии. Применение препарата ПРАДАКСА может быть возобновлено через 24 часа после введения препарата ПРАКСБАЙНД при стабильном клиническом состоянии и достижении адекватного гемостаза. Отсутствие антиромботической терапии подвергает пациентов риску тромбообразования вследствие имеющихся у них заболеваний или патологических состояний. Почечная недостаточность. У пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не требуется. Почечная недостаточность не влияет на ингибирующий эффект идаруцизумаба. **Побочное действие:** Безопасность препарата ПРАКСБАЙНД была изучена в исследовании III фазы у 503 пациентов с неконтролируемыми кровотечениями или необходимостью выполнения экстренного хирургического вмешательства или инвазивной процедуры во время приема препарата ПРАДАКСА, а также у 224 здоровых добровольцев в исследовании I фазы. Побочные реакции не выявлены. **Условия хранения:** Хранить при температуре 2–8 °C в картонной упаковке для защиты от света. **Срок годности:** 3 года. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**



ООО «Берингер Ингельхайм». 125171 Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Телефон (495) 5445404. Факс (495) 5445620.
www.boehringer-ingelheim.ru. Сообщить информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу: ООО «Берингер Ингельхайм».
Почтовый адрес: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3. Тел.: +7 495 544 50 44. Электронная почта:
PV_local_Russia@boehringer-ingelheim.com

Риск кровотечения при антитромботической терапии

Пациентам с ИБС после ЧКВ для снижения риска ишемических событий (тромбоз стента, повторный ИМ и смерть от ССЗ) показана ДАТ, включающая аспирин и ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов. Вместе с тем ДАТ продемонстрировала меньшую эффективность в сравнении с ОАК в снижении риска инсульта у пациентов с ФП [44]. Приблизительно 5-10% пациентов из общей популяции лиц с ФП подвергаются ЧКВ, и, теоретически, они должны получать тройную антитромботическую терапию (ТАТ), т.е. ДАТ в сочетании с ОАК.

Однако длительная ТАТ сопряжена с повышенным риском больших кровотечений. В датском регистре анализировался риск госпитализации вследствие кровотечений у пациентов с впервые перенесенным ИМ, получавших антитромботические препараты [45]. В сравнении с аспирином, как референсным препаратом, скорректированное ОШ кровотечения составило 1,33 для клопидогрела, для варфарина — 1,23, для комбинации аспирина с клопидогрелом — 1,47, для аспирина с варфарином — 1,84, для клопидогрела с варфарином — 3,52, для ТАТ — 4,05.

Таким образом, риск кровотечения повышается с увеличением количества антитромботических препаратов.

По данным многоцентрового исследования ВАТ, в котором 4009 пациентов получали пероральные антитромботические препараты для профилактики инсульта и ССЗ, годовая частота жизнеугрожающего или большого кровотечения составляла 1,21% в группе с монотерапией АТП, 2,00% — в группе ДАТ, 2,06% — в группе варфарина, 3,56% — в группе двойной терапии варфарином и АТП ($p < 0,001$) [46]. Uchida Y, et al. показали, что традиционная ТАТ, включающая варфарин и ДАТ, увеличивала частоту геморрагических осложнений у пациентов после ЧКВ с имплантацией стентов с лекарственным покрытием, особенно, у лиц с нарушением функции почек [47].

То есть ДАТ, включающая АТП и варфарин, и традиционная ТАТ независимо ассоциировались с повышенным риском геморрагических событий.

При возрастающем применении ПОАК, к сожалению, увеличивается и общее количество больших и малых кровотечений [48]. В отдельном обсуждении нуждаются хирургические вмешательства и инвазивные процедуры, также связанные с риском кровотечения, который увеличивается при применении ПОАК. Кроме того, риск кровотечения определяется типом и срочностью операции. К процедурам с высоким риском кровотечения относятся операции КШ, биопсия почки и любые процедуры продолжительностью >45 мин [49]. Как правило, прием ПОАК следует прекратить, если риск хирургического кровотечения высок. Отмена ПОАК у пациента может

потребоваться для более срочных или неотложных процедур, как и для лечения периперационного кровотечения.

Для вышеуказанных клинических сценариев были разработаны специфические антагонисты ПОАК, к которым относятся идаруцизумаб, специфический антидот дабигатрана, и андексанет альфа, нейтрализующий действие ривароксабана и апиксабана. Показанием для назначения обоих антагонистов являются жизнеугрожающие и неконтролируемые кровотечения [50, 51]. Идаруцизумаб еще одним показанием имеет необходимость устранения антикоагулянтного эффекта дабигатрана для выполнения неотложного или срочного оперативного вмешательства [50].

Результаты исследований ПОАК у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ/ОКС

Новые подходы к снижению риска кровотечений у пациентов, которым показаны как ОАК, так и АТП, были оценены в нескольких РКИ.

В РКИ PIONEER AF-PCI [52] впервые сравнивались три тактики антитромботической терапии пациентов с ФП после ЧКВ: в группе 1 ($n=709$) — ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. (или 10 мг, если клиренс креатинина был 30-50 мл/мин) плюс ингибитор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов в течение 12 мес.; в группе 2 ($n=709$) — ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 мес. (после завершения ДАТ через 1 или 6 мес. пациенты получали ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. в сочетании с аспирином в низких дозах); в группе 3 ($n=706$) — варфарин плюс ДАТ в течение 1, 6 или 12 мес. (после завершения ДАТ через 1 или 6 мес. пациенты получали варфарин в сочетании с аспирином в низких дозах) (табл. 1). Частота наступления первичной КТ составила 16,8% в группе 1, 18,0% — в группе 2, 26,7% — в группе 3 (ОШ 0,59; 95% ДИ 0,47-0,76; $p < 0,001$ при сравнении группы 1 и группы 3; ОШ 0,63; 95% ДИ 0,50-0,80; $p < 0,001$ при сравнении группы 2 и группы 3). Частота больших кровотечений, серьезных сердечно-сосудистых событий, включая тромбозы стентов, была сопоставимой во всех трех группах. Частота смертей от всех причин и повторной госпитализации была ниже при использовании ривароксабана в сравнении с варфарином (ОШ 0,79, $p=0,008$ при сравнении группы 1 и группы 3; ОШ 0,75, $p=0,002$ при сравнении группы 2 и группы 3).

В РКИ RE-DUAL PCI [53] сравнивались два режима ДАТ, включавшей ингибитор P2Y₁₂-рецепторов в сочетании с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза/сут. ($n=981$) или в дозе 150 мг 2 раза/сут. ($n=763$), с ТАТ, включавшей варфарин, ингибитор P2Y₁₂-рецепторов и аспирин ($n=981$). Продолжительность приема аспирина составляла 1 мес. после имплантации голометаллического стента и 3 мес. после имплантации стента с лекарственным покрытием. Частота наступления первичной КТ у пациентов на ДАТ с дабигатраном

Таблица 1

Основные характеристики ключевых РКИ, сравнивающих двойную и традиционную тройную терапию

	PIONEER AF-PCI	RE-DUAL PCI	AUGUSTUS PCI
Пациенты, n	2124	2725	4614
Возраст, годы	70	72/69	71
Мужчины, %	74	76	71
ОКС, %	52	51	60
ЧКВ, %	100	100	76
CHA ₂ DS ₂ -VASc	3,7	3,7	3,9
HAS-BLED	3,0	2,7	2,9
Режимы сравнения	1) P15/10 + K vs ABK + ДАТ 2) P5 + ДАТ vs ABK + ДАТ	1) D150 + K (87%) vs ABK + ДАТ 2) D110 + K (86%) vs ABK + ДАТ	1) ABK + K (93%) vs A + K (92%) 2) ABK + ДАТ vs A + K (93%)
Период наблюдения, мес.	12	24	6
Время рандомизации	<72 ч после ЧКВ	<120 ч после ЧКВ	<14 дн после ЧКВ/ОКС
Комбинированная первичная конечная точка	Большие кровотечения или малые (TIMI) кровотечения, или кровотечения, требующие медицинской вмешательства	Большие кровотечения или клинически значимые небольшие (ISTH) кровотечения	Большие кровотечения или клинически значимые небольшие (ISTH) кровотечения

Сокращения: А — апиксабан, ABK — антагонист витамина К, Д — дабигатран, К — клопидогрел, ОКС — острый коронарный синдром, P — ривароксабан, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

в дозе 110 мг составила 15,4%, а на ТАТ — 29,6% (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,42-0,63; $p < 0,001$ для гипотезы “не хуже”; $p < 0,001$ для гипотезы “лучше”), и 20,2% у пациентов с ФП на ДАТ с дабигатраном в дозе 150 мг в сравнении с 25,7% на ТАТ (ОШ 0,72; 95% ДИ 0,58-0,88; $p < 0,001$ для гипотезы “не хуже”) [53].

Внутричерепные кровотечения, хотя и были редкими, развивались реже на ДАТ с дабигатраном в дозе 110 мг, чем на ТАТ (0,3 vs 1,0%; ОШ 0,30; 95% ДИ 0,08-1,07; $p = 0,06$), так же как и на ДАТ с дабигатраном в дозе 150 мг при соответствующем сравнении с ТАТ (0,1 vs 1,0%; ОШ 0,12; 95% ДИ 0,02-1,98; $p = 0,047$) [53].

Частота наступления комбинированной вторичной КТ, включавшей ИМ, инсульт и системные ТЭО, смерть и незапланированную операцию по реваскуляризации миокарда, была сопоставимой при сравнении двух групп, получавших ДАТ, и группы ТАТ (13,7 vs 13,4%; ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84-1,29; $p = 0,005$ для гипотезы “не хуже”) [53].

Тромбозы стентов были редкими событиями и наблюдались у 15 (1,5%) пациентов в группе ДАТ с дабигатраном в дозе 110 мг в сравнении с 8 (0,8%) пациентами в группе ТАТ ($p = 0,15$) и у 7 пациентов (0,9%) в группе ДАТ с дабигатраном в дозе 150 мг в сравнении с 8 (0,8%) пациентами в группе соответствующей ТАТ ($p = 0,98$) [53].

В РКИ AUGUSTUS PCI [54] в соответствии с 2х2-факториальным дизайном пациенты с ФП были рандомизированы в соотношении 1:1 к приему апиксабана 5 мг 2 раза/сут. ($n = 2306$) или варфарина ($n = 2308$), а также аспирина 81 мг/сут. ($n = 2307$) или плацебо ($n = 2306$). Все пациенты получали ингибитор P2Y₁₂-рецепторов. Частота первичной КТ была

ниже на фоне приема апиксабана, чем варфарина (10,5 vs 14,7%, соответственно; $p < 0,0001$), и выше на фоне приема аспирина, чем плацебо (16,1 vs 9,0%, соответственно; $p < 0,0001$). Частота наступления вторичной КТ, включавшей смерть и госпитализацию, была ниже у пациентов, получавших апиксабан, а не варфарин (23,5 vs 27,4%, соответственно; $p = 0,002$), и не отличалась между группами аспирина и плацебо (26,2 vs 24,7%, соответственно; $p > 0,05$). Различий по частоте тромбозов стентов между апиксабаном и варфарином не было установлено (0,74 vs 0,97%, соответственно), так же как и по частоте внутричерепных кровотечений (0,2 vs 0,6%, соответственно) [54].

Подгрупповой анализ продемонстрировал благоприятное для апиксабана в сравнении с варфарином снижение RR первичной КТ на 56% у пациентов с ОКС, которым не выполнялось ЧКВ (95% ДИ 0,28-0,58), на 32% — у пациентов с ОКС и неотложным ЧКВ (95% ДИ 0,52-0,89), на 18% — у пациентов с elective ЧКВ (95% ДИ 0,64-1,04) ($p = 0,052$ при сравнении трех подгрупп). Более значимое снижение риска смерти и госпитализации также наблюдалось у пациентов с ФП, получавших по поводу ОКС только консервативное лечение (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,46-1,09) [54].

Таким образом, в составе ДАТ все три ПОАК статистически значимо снижали риск геморрагических осложнений у пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ в сравнении с варфарином в составе ТАТ. Однако следует отметить, что ривароксабан использовался в более низких дозах, чем стандартные, одобренные для профилактики инсульта у пациентов с ФП. На фоне приема апиксабана клинические исходы, касающиеся безопасности и эффективности ДАТ, были лучше

у пациентов с ОКС, которым ЧКВ не выполнялось, а у лиц с ФП и elective ЧКВ эффекты апиксабана и варфарина были сопоставимы. В сравнении с варфарином дабигатран продемонстрировал более низкий риск кровотечений в обеих дозах, рекомендованных для профилактики системных ТЭО и инсульта у пациентов с ФП. При этом дабигатран в составе ДАТ подтвердил преимущество в сравнении с варфарином в отношении снижения риска внутричерепных кровотечений.

Рекомендации по антитромботической терапии

В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC 2016) по лечению ФП (2016г) длительность ТАТ варьировалась от 1 до 6 мес. в зависимости от типа ЧКВ, т.е. была связана с ОКС или elective процедурой, и риском кровотечения [2]. После ТАТ требовалось продолжить ДАТ, однако, т.к. результаты ни одного из РКИ еще не были опубликованы, безусловной рекомендации по использованию ПОАК в этом сценарии не было.

Но уже в практическом руководстве Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA 2018г) констатировалось предпочтение ПОАК перед варфарином при выборе антикоагулянта [55] и рекомендовалось использовать ТАТ в течение как минимум 1 мес., затем ДАТ в течение 1 года после elective ЧКВ со стентированием. В случае ЧКВ при ОКС продолжительность ТАТ могла составлять от 1 до 6 мес. в зависимости от преобладания риска тромбоза стента или риска кровотечения. Через 1 год после ЧКВ следовало перейти с ДАТ на монотерапию ОАК.

В последних рекомендациях (ESC 2020г) по диагностике и лечению ФП также подчеркивается преимущественное назначение ПОАК вместо варфарина в сочетании с антитромбоцитарной терапией [5]. При низком риске ишемических событий (например, неосложненное ЧКВ у пациентов со стабильной стенокардией или ОКС) продолжительность ТАТ не должна превышать 1 нед. (класс рекомендаций IB). Для лиц с высоким риском ишемических осложнений (например, риск тромбоза стента выше риска кровотечения) продолжительность ТАТ может быть увеличена до 1 мес. (класс рекомендаций IIaC). После elective ЧКВ следует продолжить ДАТ до 6 мес., а в случае ЧКВ у пациентов с ОКС — до 12 мес. (класс рекомендаций IB). Пациентам с высоким риском кровотечения (индекс по шкале HAS-BLED ≥ 3) рекомендован прием сниженных доз ривароксабана и дабигатрана (класс рекомендаций IIaB) [5].

В российских клинических рекомендациях (2020г) в случае преобладания риска ишемических событий над риском кровотечения у пациентов после elective ЧКВ ТАТ предписана на 1 мес., а после ЧКВ при ОКС — до 6 мес. В случае преобладания риска кровотечения положительность ТАТ < 1 мес., а при высоком риске кровотечения ТАТ может ограни-

читься периодом госпитализации. Переход с ДАТ на монотерапию ПОАК пациентам с ФП рекомендован через 12 мес. после ЧКВ [6]. Пациентам с очень высоким риском кровотечений ДАТ предлагается в качестве альтернативы ТАТ. Пациентам, принимающим дабигатран, в случае жизнеугрожающего кровотечения или необходимости в экстренном оперативном вмешательстве рекомендуется ввести ида-руцизумаб для восстановления физиологического гемостаза [6].

В российском и европейских руководствах в комбинации с ОАК рекомендуется использовать клопидогрел вместо прасугрела или тикагрелора вследствие более низкого риска кровотечения.

В американских рекомендациях (2019г) у пациентов с ФП, перенесших ЧКВ со стентированием, ДАТ рассматривается в качестве разумной альтернативы ТАТ с целью снижения риска кровотечений (класс рекомендаций IIaB) [7]. При этом из ПОАК в состав ДАТ к клопидогрелу рекомендованы только ривароксабан в сниженной дозе 15 мг 1 раз/сут. или дабигатран 150 мг 2 раза/сут. Продолжительность ДАТ составляет от 6 до 12 мес. в зависимости от соотношения рисков ишемии и кровотечения. Если у пациентов с ФП и ОКС после ЧКВ со стентированием предполагается применение ТАТ, то ее продолжительность следует сократить до 4-6 нед., т.е. периода наибольшего риска развития тромбоза стента (класс рекомендаций IIbB).

Заключение

Популяция пациентов, страдающих одновременно ИБС и ФП, неуклонно растет, при этом оба заболевания обоюдно отягощают прогноз друг друга. Ассоциация ФП и ИБС может потребовать назначения пациентам комбинации ОАК и АТП. Использование традиционной ТАТ (варфарин в сочетании с ДАТ) сопровождается снижением риска развития тромбоза стента и инсульта, однако риск кровотечений при этом увеличивается в 3,5-4 раза. Использование ПОАК в сочетании с монотерапией АТП привело к значительному сокращению кровотечений при сохранной эффективности лечения.

Оптимальная комбинация, интенсивность и продолжительность антитромботической терапии у пациентов с ФП, подвергшихся elective или экстренной ЧКВ, еще нуждаются в уточнении. Однако отдельные предпосылки позволяют сделать выбор в пользу дабигатрана. В схемах двойной терапии каждая из двух доз дабигатрана, полностью соответствующих инструкции по применению у пациентов с ФП, соблюдала баланс между риском кровотечения и угрозой тромбоэмболических и атеротромботических событий, что обеспечивает врачам маневренность в лечении пациентов с различным соотношением рисков ишемии и кровотечения. Кроме того,

из всех ПОАК лишь дабигатран в стандартной дозе убедительно доказал эффективность в снижении риска ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин в сравнении с варфарином. И, наконец, только дабигатран имеет специфический антагонист, использование которого одобрено в отечественных рекомендациях. У пациентов с ФП и ИБС введение идаруцизумаба позволяет быстро

и полностью устранить антикоагулянтный эффект дабигатрана в случае необходимости выполнения экстренного КШ или возникновения тяжелого кровотечения на фоне двойной или тройной терапии.

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

Литература/References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehd296.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;27:2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
- National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute. 2012. Available at: https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/research/2012_ChartBook_508.pdf.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;9963:117-71. doi:10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020;ehaa612. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva EYu, et al. Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-32. doi:10.1016/j.jacc.2019.01.011.
- Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394.
- Connolly S, Ezekowitz M, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561.
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al., ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365:883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
- Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. Race II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2010;362(15):1439-41. doi:10.1056/NEJMoa1001337.
- AFFIRM Investigators. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM study. *Am Heart J*. 2002;143(6):991-1001. doi:10.1067/mhj.2002.122875.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eckels M, et al, ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:668-78. doi:10.1056/NEJMoa0803778.
- Krlev S, Schneider K, Lang S, et al. Incidence and severity of coronary artery disease in patients with atrial fibrillation undergoing first-time coronary angiography. *PLoS One*. 2011;6(9):e24964.
- Lip GYH, Beevers DG. ABC of atrial fibrillation: history, epidemiology and importance of atrial fibrillation. *BMJ*. 1995;311(7016):1361-3. doi:10.1136/bmj.311.7016.1361.
- Nous FMA, Budde RPJ, van Dijkman ED, et al. Prognostic value of subclinical coronary artery disease in atrial fibrillation patients identified by coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol*. 2020;126:16-22. doi:10.1016/j.amjcard.2020.03.050.
- Loukianov MM, Andrenko EY, Martsevich SY, et al. Patients with atrial fibrillation in clinical practice: comorbidity, drug treatment and outcomes (Data from RECVASA Registries). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2020;16(6):888-98. (In Russ.) Лукьянов М.М., Андреев Е.Ю., Марцевич С.Ю. и др. Больные с фибрилляцией предсердий в клинической практике: коморбидность, медикаментозное лечение и исходы (данные регистров РЕКВАЗА). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2020;16(6):888-98. doi:10.20996/1819-6446-2020-12-01.
- Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya YF, Tereshchenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIFCHF register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):4200. (In Russ.) Жиров И.В., Сафронова Н.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):4200. doi:10.15829/1560-4071-2021-4200.
- AFFIRM Investigators. Clinical factors that influence response to treatment strategies in atrial fibrillation: The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Am Heart J*. 2005;149:645-9. doi:10.1016/j.ahj.2004.09.038.
- Suttorp MJ, Kingma JH, Koomen EM, et al. Recurrence of paroxysmal atrial fibrillation or flutter after successful cardioversion in patients with normal left ventricular function. *Am J Cardiol*. 1993;71:710-13. doi:10.1016/0002-9149(93)91015-a.
- Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. *Am Heart J*. 2005;149:657-63. doi:10.1016/j.ahj.2004.06.032.
- Corley SD, Epstein AE, DiMarco JP, et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation*. 2004;109:1509-13. doi:10.1161/01.CIR.0000121736.16643.11.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-145. doi:10.1093/eurheartj/ehn579.
- Jabre P, Jouven X, Adnet F, et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;124(19):2094-100. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
- Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, et al. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955-60. doi:10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
- Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, et al. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am J Cardiol*. 2016;15(8):1213-8. doi:10.1016/j.amjcard.2016.01.012.
- Pedersen OD, Abildstrom SZ, Ottesen MM, et al. Increased risk of sudden and non-sudden cardiovascular death in patients with atrial fibrillation/flutter following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27:290-5. doi:10.1093/eurheartj/ehi629.
- Lehto M, Snapinn S, Dickstein K, et al. Atrial fibrillation risk of atrial fibrillation in acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction: the OPTIMAAL experience. *Eur Heart J*. 2005;26(4):350-6. doi:10.1093/eurheartj/ehi064.
- Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery: current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94(3):390-7. doi:10.1161/01.cir.94.3.390.
- Mathew JP, Parks R, Savino JS, et al. Atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery: predictors, outcomes, and resource utilization. MultiCenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *JAMA*. 1996;276(4):300-6.
- Aronow WS, Ahn C, Mercando AD, Epstein S. Correlation of atrial fibrillation, paroxysmal supraventricular tachycardia, and sinus rhythm with incidences of new coronary events in 1,359 patients, mean age 81 years, with heart disease. *Am J Cardiol*. 1995;75:182-4. doi:10.1016/s0002-9149(00)80074-0.
- Goto S, Bhatt DL, Rother J, et al. Prevalence, clinical profile, and cardiovascular outcomes of atrial fibrillation patients with atherothrombosis. *Am Heart J*. 2008;156:855-63. doi:10.1016/j.ahj.2008.06.029.
- Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD). *Circulation*. 2018;137:1997-2009. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032615.
- Pilgrim T, Kalesan B, Zanchin T, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcomes among patients with coronary artery disease undergoing revascularization with drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2013;22(9):1061-71. doi:10.4244/EIJV8I9A163.

36. Otterstad JE, Kirwan B-A, Lubsen J, et al. Incidence and outcome of atrial fibrillation in stable symptomatic coronary disease. *Scand Cardiovasc J*. 2006;40(3):152-9. doi:10.1080/14017430600746268.
37. Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, et al. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) Trial. *Circulation*. 2012;125:669-76. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055970.
38. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013;127:634-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.115386.
39. Mahaffey KW, Stevens SR, White HD, et al. Ischaemic cardiac outcomes in patients with atrial fibrillation treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014;35:233-41. doi:10.1093/eurheartj/ehu428.
40. Bahit MC, Lopes RD, Wojdyla DM, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation and prior coronary artery disease: Insights from the ARISTOTLE trial. *Int J Cardiol*. 2013;170:215-20. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.062.
41. Fauchier L, Samson A, Chaize G, et al. Cause of death in patients with atrial fibrillation admitted to French hospitals in 2012: a nationwide database study. *Open Heart*. 2015;2(1):e000290. doi:10.1136/openhrt-2015-000290.
42. Pokorney SD, Piccini JP, Stevens SR, et al. Cause of death and predictors of all-cause mortality in anticoagulated patients with nonvalvular atrial fibrillation: data from ROCKET AF. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(3):e002197. doi:10.1161/JAHA.115.002197.
43. Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 1999-2018. CDC WONDER Online Database. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. Accessed March 12, 2020.
44. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12. doi:10.1016/S0140-6736(06)68845-4.
45. Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, et al. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. *Lancet*. 2009;374:1967-74. doi:10.1016/S0140-6736(09)61751-7.
46. Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke*. 2008;39:1740-5. doi:10.1161/STROKEAHA.107.504993.
47. Uchida Y, Mori F, Ogawa H, et al. Impact of anticoagulant therapy with dual antiplatelet therapy on prognosis after treatment with drug-eluting coronary stents. *J Cardiol*. 2010;55:362-9. doi:10.1016/j.jjcc.2009.12.014.
48. Dabi A, Koutrouvelis AP. Reversal strategies for intracranial hemorrhage related to direct oral anticoagulant medications. *Crit Care Res Pract*. 2018;2018:4907164. doi:10.1155/2018/4907164.
49. Spyropoulos AC, Douketis JD. How I treat anticoagulated patients undergoing an elective procedure or surgery. *Blood*. 2012;120:2954-62. doi:10.1182/blood-2012-06-415943.
50. Boehringer Ingelheim, Inc. Praxbind prescribing information. Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/761025ibl.pdf.
51. Portola Pharmaceuticals. U.S. FDA approves Portola Pharmaceuticals Andexxa®, the first and only antidote for the reversal of factor Xa inhibitors [media release]. 3 May 2018.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med*. 2016;375:2423-34. doi:10.1056/NEJMoa1611594.
53. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al.; RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2017;377:1513-24. doi:10.1056/NEJMoa1708454.
54. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al.; AUGUSTUS Investigators. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2019;380(16):1509-24. doi:10.1056/NEJMoa1817083.
55. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al.; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39(16):1330-93. doi:10.1093/eurheartj/ehy136.

Методы каротидной эндартерэктомии

Казанцев А. Н.¹, Виноградов Р. А.^{2,3}, Черных К. П.¹, Джанелидзе М. О.⁴, Багдавадзе Г. Ш.¹, Артюхов С. В.¹, Чикин А. Е.¹, Линец Ю. П.¹

Настоящий обзор литературы посвящен различным методам каротидной эндартерэктомии (КЭЭ), существующим на сегодняшний день в России. Приведены плюсы и минусы классической и эверсионной техники операции. Указано, что для первой более характерно развитие рестеноза в отдаленном периоде наблюдения, аневризма и инфекция заплаты. Вторая сочетается с риском интраоперационного тромбоза внутренней сонной артерии (ВСА) по причине отслойки интимы за зоной эндартерэктомии.

Описаны виды КЭЭ при протяженном атеросклеротическом поражении ВСА: формирование новой бифуркации, аутоартериальная реконструкция, ауто-трансплантация ВСА, пластика с использованием лоскута из затылочной артерии.

Продemonстрированы методы КЭЭ с сохранением каротидного гломуса: 1. С пластикой заплатой "ласточкин хвост", описанный Р. И. Ижбульдиным; 2. С S-образной артериотомией, описанный К. А. Анцуповым; 3. Два вида операции, предложенные Р. А. Виноградовым; 4. С отсечением ВСА с участками общей и наружной сонной артерии, описанный А. Н. Казанцевым; 5. Гломус-сберегающая ауто-трансплантация ВСА при протяженном атеросклеротическом поражении.

Представлена роль транспозиции ВСА над подъязычным нервом при эверсионной КЭЭ. Описан гломус-сберегающий метод КЭЭ с транспозицией ВСА, получивший название "Чик-чирик" КЭЭ.

Сделаны выводы о необходимости демонстрации всех видов КЭЭ в новых Российских рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахио-цефальных артерий.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, эверсионная каротидная эндартерэктомия, рестеноз, заплатка, тромбоз внутренней сонной артерии, инфекция заплаты, аневризма заплаты, протяженное поражение, формирование новой бифуркации, аутоартериальная реконструкция, ауто-трансплантация внутренней сонной артерии, ласточкин хвост, гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия, каротидный гломус, транспозиция внутренней сонной артерии.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург, Россия; ²Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар, Россия; ³Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия; ⁴Западный региональный центр современных медицинских технологий, Кутаиси, Грузия.

Казанцев А. Н.* — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Виноградов Р. А. — д.м.н., доцент, зав. отделением сосудистой хирургии, зав. операционным блоком, кафедра хирургии № 1 ФПК и ППС, главный сосудистый хирург Краснодарского края, ORCID: 0000-0001-9421-586X, Черных К. П. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-5089-5549, Джанелидзе М. О. — к.м.н., ведущий хирург, ORCID: 0000-0002-5135-0479, Багдавадзе Г. Ш. — ординатор, ORCID: 0000-0001-5970-6209, Артюхов С. В. — к.м.н., зав. операционным блоком, ORCID: 0000-0001-8249-3790, Чикин А. Е. — к.м.н., зам. главного врача по хирургии, ORCID: 0000-0001-6539-0386, Линец Ю. П. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач, ORCID: 0000-0002-2279-3887.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, КГ — каротидный гломус, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, НСА — наружная сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия.

Рукопись получена 05.04.2021

Рецензия получена 25.04.2021

Принята к публикации 22.06.2021



Для цитирования: Казанцев А. Н., Виноградов Р. А., Черных К. П., Джанелидзе М. О., Багдавадзе Г. Ш., Артюхов С. В., Чикин А. Е., Линец Ю. П. Методы каротидной эндартерэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4445. doi:10.15829/1560-4071-2021-4445

Methods of carotid endarterectomy

Kazantsev A. N.¹, Vinogradov R. A.^{2,3}, Chernykh K. P.¹, Dzhaneldidze M. O.⁴, Bagdavadze G. Sh.¹, Artyukhov S. V.¹, Chikin A. E.¹, Linets Yu. P.¹

This literature review is devoted to various carotid endarterectomy (CE) methods that exist today in Russia. The pros and cons of conventional and eversion technique of the operation are given. It is indicated that the former is associated with higher long-term rate of restenosis, aneurysm and patch infection. The second is associated with higher prevalence of intraoperative internal carotid artery (ICA) thrombosis due to intimal detachment distal to endarterectomy area.

The following CE methods for patients with prolonged ICA involvement are described: neo bifurcation formation, autoarterial reconstruction, ICA autotransplantation, plastic using an occipital artery flap.

The methods of CE with carotid body saving have been demonstrated: 1. Swallow tail type patch repair proposed by R. I. Izhbuldin; 2. S-shaped arteriotomy proposed by K. A. Antsupov; 3. Two types of operations proposed by R. A. Vinogradov; 4. Cutting off the ICA with sections of common and external carotid artery proposed by A. N. Kazantsev; 5. Glomus-saving ICA autotransplantation in patients with prolonged atherosclerotic involvement.

The role of ICA transposition over the hypoglossal nerve in eversion CE is presented. The glomus-saving CE with ICA transposition, called Chik-Chirik CE, is described.

Conclusions are drawn on the need to demonstrate all CE types in the novel Russian guidelines for the management of patients with of head and neck arterial diseases.

Keywords: carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy, restenosis, patch, internal carotid artery thrombosis, patch infection, patch aneurysm, prolonged lesion, neo bifurcation formation, autoarterial reconstruction, internal carotid artery autotransplantation, swallow tail, glomus-saving carotid endarterectomy, carotid body, internal carotid artery transposition.

Relationships and Activities: none.

¹Alexandrovskaya City Hospital, St. Petersburg, Russia; ²S. V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar, Russia; ³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia; ⁴Western Regional Center for Modern Medical Technologies, Kutaisi, Georgia.

Kazantsev A. N.* ORCID: 0000-0002-1115-609X, Vinogradov R. A. ORCID: 0000-0001-9421-586X, Chernykh K. P. ORCID: 0000-0002-5089-5549, Dzhaneldidze M. O.

ORCID: 0000-0002-5135-0479, Bagdavadze G. Sh. ORCID: 0000-0001-5970-6209, Artyukhov S. V. ORCID: 0000-0001-8249-3790, Chikin A. E. ORCID: 0000-0001-6539-0386, Linets Yu. P. ORCID: 0000-0002-2279-3887.

*Corresponding author:
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 05.04.2021 Revision Received: 25.04.2021 Accepted: 22.06.2021

For citation: Kazantsev A. N., Vinogradov R. A., Chernykh K. P., Dzhanlidze M. O., Bagdavadze G. Sh., Artyukhov S. V., Chikin A. E., Linets Yu. P. Methods of carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4445. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4445

Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) — “золотой стандарт” открытой хирургической коррекции гемодинамически значимого стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) [1-5]. Сегодня эта операция является одной из самых распространенных в сосудистой хирургии [3-5]. Однако действующие рекомендации рассматривают только 2 вида КЭЭ: эверсионная и классическая, что упускает оптимальные стороны новых разработанных способов операции [5].

Настоящий обзор литературы посвящен разбору и применению всех существующих методов КЭЭ, разработанных в Российской Федерации.

Классическая или эверсионная КЭЭ?

А. В. Покровский — выдающийся ученый и сердечно-сосудистый хирург, которому принадлежат 2 статьи, отразившие весь блеск каротидной хирургии в России: “Классическая каротидная эндартерэктомия” и “Эверсионная каротидная эндартерэктомия” [6, 7]. Таким образом были описаны 2 основные техники этой операции, каждая из которых нашла своих сторонников.

Во время первой всегда применяется заплата: аутовенозная, диэпоксипроцессированный ксеноперикард, синтетическая и др. [8-10]. Каждая из них показала сопоставимую частоту тромбозов/рестенозов ВСА в госпитальном и отдаленном периодах [8-10]. Так что вопрос выбора материала для пластики чаще всего носит сугубо экономический характер. К примеру, центры, которые занимаются производством заплат, стремятся к выполнению исключительно классической техники КЭЭ [10]. Однако размеры самой заплаты чаще всего стандартизированные, а параметры каротидной бифуркации строго индивидуальные. Таким образом, в ряде случаев может быть сформирована чрезмерная дилатация области ре-

конструкции [11]. Так, в работах некоторых авторов, посвященных этому вопросу, сообщается, что имплантация и моделирование заплаты в их учреждении производится по технике “Hand made”, т.е. “на глазок”, с уменьшением ширины последней сосудистыми ножницами хирургом во время операции [11]. В статье Тарасова Р. С. демонстрируется, что такой подход не всегда сопровождается верной калибровкой (рис. 1) [11].

Во всех случаях, когда была получена аневризматически расширенная каротидная луковица, авторы выявили рестеноз [11]. Объяснение этому кроется в работах, посвященных изучению физических свойств тока крови в сонных артериях [12, 13]. В частности, имплантация заплаты, чрезмерно дилатирующей зону реконструкции, будет сопровождаться формированием турбулентного тока крови, пристеночным тромбозом, усиленной гиперплазией неоинтимы, что рано или поздно манифестирует в рестеноз ВСА [12, 13]. Выходом из этой ситуации может быть персонализированное создание заплаты на дооперационном этапе. Так, с помощью мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией, а также данных цветного дуплексного сканирования можно получить имеющиеся параметры каротидной бифуркации [12, 13]. Далее, с применением специализированного программного обеспечения в виртуальном режиме, возможно имплантировать разные размеры заплат с изучением изменения свойств кровотока, которые будут получены после КЭЭ [12, 13]. Это позволит идентифицировать ту, которая сопряжена с минимальной деформацией физических свойств каротидной бифуркации [12, 13]. Полученными данными можно будет воспользоваться на заводском этапе изготовления заплаты. Однако до сих пор промышленное производство идет по пути стандартизированного конвейерного подхода. Таким образом, уже сегодня существуют все условия для персонализированного подбора наиболее подходящих характеристик необходимого импланта, применение которого будет характеризоваться наименьшей вероятностью рестеноза после классической операции. Поэтому вопрос внедрения индивидуальных заплат на основе результатов компьютерного моделирования остается лишь делом времени.

Классическая КЭЭ имеет и другие отрицательные последствия. В некоторых работах описывается формирование аневризмы заплаты, требующей повторного вмешательства в виде резекции и протези-



Рис. 1. Схема классической КЭЭ с применением заплаты. 1 — ОСА, 2 — НСА, 3 — ВСА.

Сокращение: КЭЭ — каротидная эндартерэктомия.

рования [14-16]. Такая тактика сопровождается риском повреждения подъязычного, языкоглоточного и блуждающего нервов с характерными не всегда обратимыми последствиями в виде пареза гортани, синдрома Горнера, дисфагии и т.д. [14-16]. Эти состояния значимо уменьшают качество жизни пациентов.

Другим осложнением по данным Бокерия Л.А. и др. является инфицирование заплаты. Подобная патология не только способна вызвать эрозивное кровотечение из зоны реконструкции, но и спровоцировать ангиогенный сепсис с высоким риском летального исхода. Единственным вариантом лечения, по мнению авторов, является резекция ВСА с протезированием аутовеной [17].

Еще одним более распространенным видом КЭЭ по данным последнего отчета российского общества ангиологов и сосудистых хирургов является эверсионная техника [18]. Во многом это обусловлено опять же экономическим вопросом — отсутствие необходимости в закупке заплат или выполнения дополнительных манипуляций для забора аутовены. К тому же выполнение анастомоза конец-в-бок требует гораздо меньшее время пережатия ВСА в сравнении с классической техникой [19, 20]. Это уменьшает риски длительной искусственной ишемии головного мозга и вероятность интраоперационного острого нарушения мозгового кровообращения. Однако нужно упомянуть самое грозное осложнение, более характерное именно для эверсионной КЭЭ — тромбоз ВСА. По данным Покровского А.В. индуктором подобного состояния является отслойка интимы за зоной эндартерэктомии [21]. Практически всегда последствием этого состояния, несмотря на успешную экстренную тромбинтимиэктомию, является ишемический инсульт без полного регресса неврологического дефицита, что делает эверсионную КЭЭ достаточно опасным методом лечения. Однако редкость тромбоза ВСА (<1% из общей когорты оперированных пациентов) позволяет применять данный вид операции [1-5].

Нужно отметить, что наряду с открытой тромбинтимиэктимией при тромбозе ВСА могут применяться и эндоваскулярные способы коррекции [22, 23]. Но открытая хирургия раннего послеоперационного осложнения является более предпочтительной ввиду того, что удалить швы и “открыть артерию” можно гораздо быстрее, чем производить подготовку и само интервенционное вмешательство. Также в литературе появилось сообщение о том, что в одном из случаев тромбоз после КЭЭ манифестировал клинически через сутки после операции и проявлялся полной потерей зрения у пациента с контралатеральной окклюзией ВСА [24]. Стандартные методы реперфузии, описанные выше, не могли быть реализованы ввиду закрытия так называемого “терапевтического ок-

на” (>24 ч). Таким образом, нетривиальное решение в виде выполнения экстренного экстра-интракраниального микроанастомоза между поверхностной височной артерией и средней мозговой артерией позволило добиться регресса симптоматики без инвалидизации пациента [24].

Однако лучшим индикатором оптимальной техники КЭЭ является сопоставление результатов обоих видов реваскуляризации. Многие исследования неоднократно доказали, что госпитальные исходы классической и эверсионной КЭЭ статистически не различаются [19, 25-27]. Однако подавляющее число работ говорит о том, что у пациентов с имплантированной заплатой в отдаленном периоде наблюдения гораздо чаще формируется рестеноз с повторным ишемическим инсультом и необходимостью в ReDo хирургии [19, 25-27]. Выше уже описывалось, что такой исход нередко связывается с нарушением физических свойств кровотока [12, 13]. По материалам других источников сама заплата (биологическая и синтетическая) как инородный материал может вызывать реакцию по типу “отторжения” подобно феномену “трансплантат-реципиент” с выраженным воспалительным ответом в зоне реконструкции и гиперплазией неоинтимы [28]. Таким образом, очевидно, что классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой является менее предпочтительным, а может быть и вообще нежелательным видом реваскуляризации головного мозга по причине заведомо высокого риска рестеноза ВСА [19, 25-28]. И тем не менее, нужно помнить, что по данным действующих отечественных рекомендаций оба вида КЭЭ являются одинаково эффективными и безопасными, а выбор в пользу того или иного метода операции основывается только на предпочтениях оперирующего хирурга [5].

Но нужно учитывать, что после эверсионной КЭЭ также диагностируется потеря просвета сосуда в отдаленном периоде наблюдения. Во многом это обусловлено прогрессированием атеросклероза по причине низкой комплаентности пациентов (несоблюдение гипохолестеринемической диеты, курение, отказ от приема медикаментозной терапии и т.д.) [28]. Однако в исследованиях Назаренко М.С. и др., посвященных генетическим аспектам этого процесса, отмечено, что у больных с рестенозом ВСА после КЭЭ имеется структурная вариабельность локуса АРОВЕС3А-АРОВЕС3В, соматический мозаицизм гена *GBP3* и другие отличия, способные вызвать позднюю потерю просвета сосуда [29-31]. Так может быть техника операции здесь ни при чём, и рестеноз ВСА развивается там, где это заложено в ДНК?

Точка в вопросе того, какая техника КЭЭ сочетается с меньшим риском рестеноза, была поставлена в последнем исследовании Казанцева А.Н. и др. [32]. За период с 2011-2019гг было прооперировано 75 па-

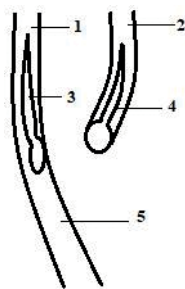


Рис. 2. Формирование новой бифуркации. 1 — HCA, 2 — BCA, 3 — проекция артериотомии HCA, 4 — продольное рассечение BCA, 5 — OCA.

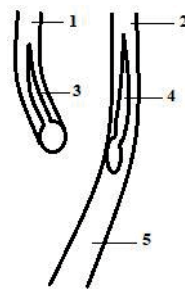


Рис. 3. Способ аутоартериальной реконструкции бифуркации сонных артерий, описанный А. А. Карпенко. 1 — HCA, 2 — BCA, 3 — продольное рассечение HCA, 4 — проекция артериотомии BCA, 5 — OCA.

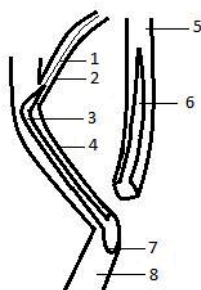


Рис. 4. Способ КЭЭ с использованием лоскута, сформированного из затылочной артерии. 1 — артериотомия затылочной артерии, 2 — затылочная артерия, 3 — артериотомия HCA, 4 — HCA, 5 — BCA, 6 — артериотомия BCA, 7 — место отсечения BCA от бифуркации, 8 — OCA.

циентов с двусторонними стенозами ВСА. При этом ипсилатерально выполнялась классическая техника, а контралатерально — эверсионная у одного и того же пациента. Таким образом, на отдаленную потерю просвета сосуда в обоих случаях влиял одинаковый генетический, коморбидный, биохимический и комплаентный фон пациента. Авторы отметили, что после имплантации заплаты отмечалось наибольшее количество рестенозов [32].

Таким образом, учитывая природу рестеноза, несвязанную с операцией, можно отметить, что эверсионная КЭЭ практически не сопряжена с риском рестеноза (за исключением технических ошибок во время вмешательства), что выдвигает эту операцию на первую позицию в выборе способов реваскуляризации головного мозга.

Виды КЭЭ при протяженном поражении ВСА

Возвращаясь к предыдущему разделу данной статьи, некоторые авторы оправдывают применение классической КЭЭ при протяженном атеросклеротическом поражении ВСА [33]. И действительно, техника продольной артериотомии позволяет открытым способом реализовать эндартерэктомию с пластикой зоны реконструкции заплатой. Однако сегодня существуют новые методы хирургической коррекции при пролонгированном стенозе, которые не преду-

сматривают применения инородных материалов (за исключением полипропиленовой нити) [34–36]. Поэтому с учетом того, что классическая КЭЭ характеризуется высоким риском рестеноза в отдаленном периоде наблюдения, она не должна быть операцией выбора в этих условиях.

Одной из первых и на сегодняшний день самой распространенной техникой операции является “Формирование новой бифуркации”, описанное Покровским А. В. и др. (рис. 2) [35].

ВСА отсекалась в устье и рассекалась продольно до тех пор, пока не закончится атеросклеротическая бляшка (АСБ). Артериотомия наружной сонной артерии (HCA) производилась на сопоставимое расстояние. Затем выполнялась эндартерэктомия с последующим анастомозом “бок-в-бок” [34, 35].

Зеркальный вариант предложила группа авторов во главе с Карпенко А. А. Методика получила название “Аутоартериальная реконструкция” (Карпенко А. А., Игнатенко П. В. Способ аутоартериальной реконструкции бифуркации сонных артерий. Патент на изобретение RU 2494688 C2, 10.10.2013. Заявка № 2011139454/14 от 27.09.2011) (рис. 3) [34].

В отличие от предыдущей техники, от бифуркации отсекалась не ВСА, а HCA. Далее ход операции был идентичный [34].

Еще один способ пластики разработал Ридель В. Ю. и др., ВСА отсекалась и рассекалась продольно, как при “Формировании новой бифуркации”. Артериотомия HCA также выполнялась продольно, но с переходом на затылочную артерию. Далее после эндартерэктомии при создании анастомоза “бок-в-бок” использовался лоскут, созданный из затылочной артерии (рис. 4) (Ридель В. Ю., Михайлов М. С., Новожилов А. В. и др. Способ каротидной эндартерэктомии с использованием лоскута, сформированного из затылочной артерии. Патент на изобретение RU 2687819 C1, 16.05.2019. Заявка № 2018107527 от 28.02.2018).

Кардинально новый подход к коррекции протяженного поражения ВСА предложил Россейкин Е. В. и др. Способ получил название “Аутоотрансплантация ВСА” (рис. 5) [36, 37].

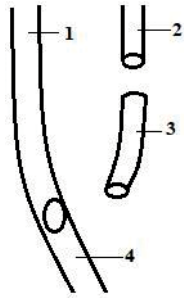


Рис. 5. Аутоотрансплантация ВСА. 1 — НСА, 2 — участок ВСА, оставшийся в ране, 3 — резецированный участок ВСА, 4 — ОСА.

ВСА отсекалась от устья и максимально дистально с полной резекцией из раны. Далее на операционном столе производилась эндартерэктомия из данного участка, после чего он имплантировался на прежнее место с созданием двух анастомозов “конец-в-бок” и “конец-в-конец”. Такая техника в т.ч. позволяла зафиксировать продолжающуюся АСБ циркулярным швом, что профилакировало отслойку последней за зоной эндартерэктомии после пуска кровотока [36, 37]. Нужно отметить, что этот вид коррекции заменил необходимость в протезировании ВСА. По аналогии с классической КЭЭ протез — инородное тело, применение которого сопряжено с высоким риском рестеноза в отдаленном периоде наблюдения [2, 17, 34]. Поэтому отказ от него с применением аутоотрансплантации ВСА является наиболее оправданным [36, 37].

Стоит отметить, что в действующих отечественных рекомендациях ни один из представленных способов коррекции не рассматривается [5]. К тому же вопрос техники реконструкции в условиях протяженного поражения ВСА вообще обходится стороной, что создает неопределенность и снова позволяет выбирать стратегию реваскуляризации на основе предпочтения оперирующего хирурга [5].

Гломус-сберегающие техники КЭЭ

Важность сохранения каротидного гломуса (КГ), локализующегося в месте бифуркации сонных артерий, не раз отмечалась ведущими сосудистыми хирургами России [38–42]. Данное образование отвечает за гомеостаз артериального давления в организме. Его травматизация/иссечение приводит к трудноуправляемой артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде с высоким риском формирования геморрагической трансформации ранее сформированного ишемического очага на фоне гиперперфузионного синдрома [39–45]. Высокая актуальность этого вопроса привела к созданию новых техник КЭЭ с сохранением КГ.

Однако нужно начать с того, что классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой по

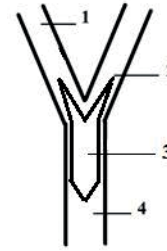


Рис. 6. Пластика бифуркации сонных артерий заплатой “ласточкин хвост”. 1 — НСА, 2 — ВСА, 3 — заплата “ласточкин хвост”, 4 — ОСА.

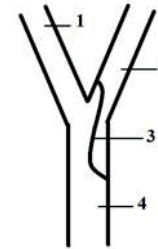


Рис. 7. Гломус-сберегающая КЭЭ, описанная К. А. Анцуповым. 1 — НСА, 2 — ВСА, 3 — S-образная артериотомия, 4 — ОСА.

сути является родоначальницей подобных операций. Продольная артериотомия не затрагивает КГ, что является объективным преимуществом относительно эверсионной КЭЭ, где ВСА отсекается от устья (в месте локализации КГ). Но важно иметь в виду, что при выполнении обоих видов операции эндартерэктомия из НСА производится по закрытому типу. То есть качественно удалить АСБ возможно только из устья артерии, далее приходится использовать зажим или диссектор, что может привести к отслойке интимы и окклюзии НСА после пуска кровотока. Поэтому с целью сохранения КГ и реализации качественной эндартерэктомии, в т.ч. из НСА, Ижбульдин Р. И. предложил способ пластики бифуркации сонной артерии заплатой “ласточкин хвост” (рис. 6) (Ижбульдин Р. И., Плечев В. В., Абдрашитов Х. З. и др. Способ пластики бифуркации сонной артерии. Патент на изобретение RU 2231307 С1, 27.06.2004. Заявка № 2003100730/14 от 08.01.2003).

В рамках этой техники продольная артериотомия выполнялась и на НСА, и на ВСА, что позволяло открытым способом выполнить эндартерэктомию из обеих артерий без травматизации КГ. И такой вид КЭЭ мог бы стать эталонным, если бы не одно но. Применение заплаты во время классической операции продемонстрировало высокий риск развития рестеноза ВСА [19, 25, 26]. Таким образом, с применением заплаты “ласточкин хвост” такая вероятность формировалась и в отношении НСА. По этой причине данный вид КЭЭ не стал операцией выбора.

Дальнейшие виды гломус-сберегающих операций разрабатывались без применения заплат. Так,

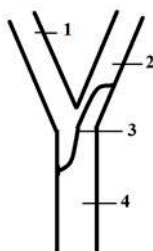


Рис. 8. Первый способ гломус-сберегающей КЭЭ, описанный Р.А. Виноградовым. 1 — НСА, 2 — ВСА, 3 — S-образная артериотомия, 4 — ОСА.

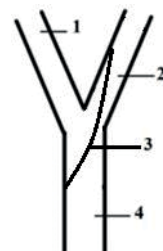


Рис. 9. Второй способ гломус-сберегающей КЭЭ, описанный Р.А. Виноградовым. 1 — НСА, 2 — ВСА, 3 — артериотомия, 4 — ОСА.

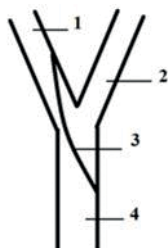


Рис. 10. Гломус-сберегающая КЭЭ, описанная А.Н. Казанцевым. 1 — НСА, 2 — ВСА, 3 — артериотомия, 4 — ОСА.



Рис. 11. Гломус-сберегающая аутооттрансплантация ВСА, описанная А.Н. Казанцевым. 1 — НСА, 2 — участок ВСА, оставшийся в ране, 3 — КГ, 4 — резецированный участок ВСА с сохраненным КГ, 5 — ОСА.

Анцупов К.А. предложил сложную S-образную артериотомию, начинающуюся на медиальной стенке ВСА и продолжающуюся к медиальной стенке общей сонной артерии (ОСА) (рис. 7) [46].

Однако явными минусами данной техники стали: невозможность открытой эндартерэктомии из НСА и сложная S-образная артериотомия.

Далее Виноградов Р.А. предложил схожий метод операции, отличием которого стало то, что S-образная артериотомия начиналась с латеральной стенки ВСА и продолжалась к медиальной поверхности ОСА (рис. 8) (Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Способ лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности. Патент на изобретение RU 2635471 С, 13.11.2017. Заявка № 2016137627 от 20.09.2016) [41, 42].

Такая особенность создавала условия для выполнения эверсионной эндартерэктомии из ОСА и ВСА. Но выполнить полное удаление АСБ из НСА не позволяли ветви последней (верхняя щитовидная и язычная), так что либо их приходилось перевязывать, что не являлось оптимальным решением, либо ограничиваться доступными пределами и далее пользоваться диссектором [41, 42].

Вторая гломус-сберегающая техника, предложенная Виноградовым Р.А., значительно упростила артериотомию (рис. 9) [41, 42].

Теперь последняя начиналась не с латеральной, а с медиальной поверхности ВСА и также продолжалась на медиальную стенку ОСА. Эндартерэктомия из ВСА и ОСА осуществлялась открытым методом. Из НСА же удаление АСБ производилось по эверсионной методике, но проблема, описанная выше, не была решена. По-прежнему верхняя щитовидная

и язычная артерии не позволяли выполнить эндартерэктомию полностью.

На этом фоне Казанцев А.Н. и др. разработали новый вид гломус-сберегающей КЭЭ. Как видно из рисунка 10, он являлся зеркальным способом второго метода, предложенного Виноградовым Р.А. Однако теперь эндартерэктомия из ОСА и НСА выполнялась открыто, а из ВСА — эверсионно, так что АСБ удалялась качественно из всех артерий [47-49].

Но теперь оставалось непонятным, как же сохранить КГ при протяженном поражении ВСА. Вариант классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой оставался аутсайдерным, а другой техники создано не было. В этой ситуации Казанцев А.Н. и др. предложили “Гломус-сберегающую аутооттрансплантацию ВСА” (Патент 2749785 Российская Федерация, МПК А 61 В 17/00. Способ реконструкции бифуркации сонных артерий при протяженном атеросклеротическом поражении внутренней сонной артерии. Казанцев А.Н., Заркуа Н.Э., Черных К.П. и др. № 2020134151, заявл. 16.10.2020, опубл. 16.06.2021). Резекция ВСА производилась схоже с методикой Россейкина Е.В. и др., но проксимально она отсекалась от бифуркации не в устье, а с участками стенки НСА и ОСА (рис. 11).

В заключение этого раздела хочется отметить, что отечественные рекомендации не обсуждают вопрос о важности сохранения КГ во время КЭЭ [5]. Таким образом, весь арсенал предложенных способов остается без должного внимания, а реваскуляризация

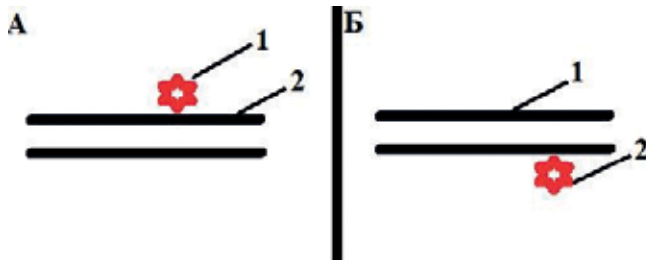


Рис. 12. Схема транспозиции ВСА над подъязычным нервом. **А** — естественное расположение подъязычного нерва над ВСА, **Б** — расположение подъязычного нерва под ВСА после транспозиции ВСА, 1А — подъязычный нерв, 2А — ВСА, 1Б — ВСА, 2Б — подъязычный нерв.

головного мозга продолжает осуществляться по методикам, характеризующимся явными недостатками.

Транспозиция ВСА над подъязычным нервом

Уже не раз обсуждался тот факт, что эффективность и безопасность КЭЭ можно оценить только по отдаленным результатам наблюдения. При этом в обоих случаях, независимо от этиологического фактора, речь идет о рестенозе ВСА. Коррекцию последнего более оправдано выполнять с помощью каротидной ангиопластики со стентированием, т.к. такой способ реваскуляризации не сочетается с травматизацией черепно-мозговых нервов в области вмешательства [5, 50]. Однако, как отмечается в действующих рекомендациях, при наличии противопоказаний к интервенционной процедуре (кальциноз, выраженная извитость, непереносимость контрастного вещества) необходимо рассматривать ReDo хирургию [5]. Но проблема этой позиции заключается в том, что ре-КЭЭ в подавляющем большинстве случаев сопровождается травматизацией и нейропатией подъязычного нерва, что снижает качество жизни больного [51]. Такая особенность обусловлена тем, что последний расположен в рубцовой ткани над передней стенкой ВСА. Необходимость выделения артерии для ее пережатия нередко сопряжена с повреждением подъязычного нерва. Как это профилактировать — действующие рекомендации не описывают, снова обходя вопрос стороной [5]. В этой ситуации в одном из последних российских исследований были описаны госпитальные и отдаленные результаты эверсионной КЭЭ с транспозицией ВСА над подъязычным нервом [52]. Так, после отсечения ВСА от устья и эндартерэктомии, она вытягивается в окошко над подъязычным нервом и имплантируется на прежнее место (рис. 12) [52].

Авторы установили, что такая методика не сопровождается возрастанием риска тромбоза и рестено-

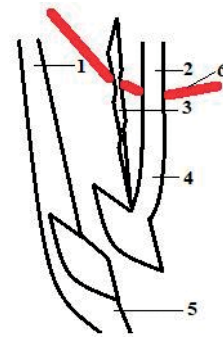


Рис. 13. “Чик-чирик” каротидная эндартерэктомия. 1 — НСА, 2 — участок ВСА, оставшийся в ране, 3 — КГ, 4 — резецированный участок ВСА с сохраненным КГ, 5 — ОСА, 6 — подъязычный нерв под ВСА и КГ после транспозиции.

за зоны реконструкции [52]. Но нужно подчеркнуть, что эта техника невозможна при классической КЭЭ, что делает пластику заплатой снова менее предпочтительным методом операции.

Однако оставалось неясным, как же сохранить КГ при необходимости транспозиции ВСА. Тогда той же группой авторов была предложена техника КЭЭ, получившая название “Чик-чирик” [53]. Как следует из одноименной статьи, ВСА отсекалась от бифуркации с участками стенки НСА и ОСА так, что КГ не травмировался. Подобную артериотомию авторы сравнили с “клювом воробья” [53]. Затем после эндартерэктомии ВСА вместе с КГ извлекалась в окошко над подъязычным нервом и имплантировалась на прежнее место (рис. 13) [53].

Данная методика продемонстрировала свою эффективность и безопасность как в госпитальном, так и в отдаленном периодах после КЭЭ.

Таким образом, при развитии рестеноза ВСА после ее транспозиции над подъязычным нервом, при реКЭЭ последний не травмировался, т.к. находился за ВСА и не требовал дополнительного выделения из рубца [52, 53].

Заключение

Таким образом, помимо классической и эверсионной КЭЭ, в Российской Федерации на сегодня разработано 12 методов этой операции, позволяющих успешно выполнять эндартерэктомию в условиях протяженного поражения ВСА, сохранять КГ и предотвращать травматизацию подъязычного нерва при повторном вмешательстве.

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

Литература/References

1. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF. The value of carotid endarterectomy in the prevention of ischemic brain damage. *Journal of Neurology and Psychiatry*. S. S. Korsakov. 2015;115(9-2):4-14. (In Russ.) Покровский А.В., Белоярцев Д.Ф. Значение каротидной эндартерэктомии в предупреждении ишемических повреждений головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(9-2):4-14. doi:10.17116/jnevro2015115924-14.
2. Pokrovsky AV, Beloyartsev DF, Adyrkhaev ZA, et al. Does the method of carotid reconstruction affect the immediate results of the intervention? *Angiology and Vascular*

- Surgery. 2012;18(3):81-91. (In Russ.) Покровский А. В., Белоярцев Д. Ф., Адыхаев З. А. и др. Влияет ли способ каротидной реконструкции на непосредственные результаты вмешательства? Ангиология и сосудистая хирургия. 2012;18(3):81-91.
3. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(1):101-7. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной энтерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(1):101-7. doi:10.33529/angio2019114.
4. Matyushkin AV, Mustafin AKh. Results of carotid endarterectomy in the treatment of patients with ischemic stroke. *Surgery*. 2021;3:50-6. (In Russ.) Матюшкин А. В., Мустафин А. Х. Результаты каротидной энтерэктомии в лечении пациентов, перенесших ишемический инсульт. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2021;3:50-6. doi:10.17116/hirurgia202103150.
5. National guidelines for the management of patients with diseases of the brachiocephalic arteries. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(2):4-68. (In Russ.) Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. 2013;19(2):4-68.
6. Pokrovsky AV. Classical carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2001;7:101-6. (In Russ.) Покровский А. В. Классическая каротидная энтерэктомия. Ангиология и сосудистая хирургия. 2001;7:101-6.
7. Pokrovsky AV. Eversion carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2001;2:105-6. (In Russ.) Покровский А. В. Эверсионная каротидная энтерэктомия. Ангиология и сосудистая хирургия. 2001;2:105-6.
8. Chernyavsky AM, Stolyarov MS, Starodubtsev VB, et al. Comparative long-term results of carotid endarterectomy operations with plastics of xenopericardial patches treated with diepox compounds and autoveins. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2007;4:46-50. (In Russ.) Чернявский А. М., Столяров М. С., Стародубцев В. Б. и др. Сравнительные долгосрочные результаты операций каротидной энтерэктомии с пластикой заплатами из ксеноперикарда, обработанного диэпоксисоединениями, и аутовены. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2007;4:46-50.
9. Fokin AA, Kuvatov AV, Rodnyansky DV, et al. Comparative direct results of using a widening patch made of various materials for carotid endarterectomy. *Bulletin of Experimental and Clinical Surgery*. 2011;4(1):140-2. (In Russ.) Фокин А. А., Куватов А. В., Роднянский Д. В. и др. Сравнительные непосредственные результаты использования расширяющей заплаты из различных материалов при каротидной энтерэктомии. Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2011;4(1):140-2.
10. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Carotid endarterectomy: three-year follow-up in a single-center registry. *Angiology and vascular surgery*. 2018;24(3):101-8. (In Russ.) Казанцев А. Н., Тарасов Р. С., Бурков Н. Н. и др. Каротидная энтерэктомия: трехлетние результаты наблюдения в рамках одноцентрового регистра. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018;24(3):101-8.
11. Tarasov RS, Kazantsev AN, Anufriev AI, et al. Surgical factors of restenosis of the internal carotid artery after carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2018;11(4):47-53. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Ануфриев А. И. и др. Хирургические факторы рестеноза внутренней сонной артерии после каротидной энтерэктомии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018;11(4):47-53. doi:10.17116/kardio201811447.
12. Kazantsev AN, Burkov NN, Zakharov YuN, et al. Personalized revascularization of the brain: a method of computer modeling of the reconstruction area for carotid endarterectomy. *Surgery*. 2020;6:71-5. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Захаров Ю. Н. и др. Персонализированная реваскуляризация головного мозга: метод компьютерного моделирования зоны реконструкции для проведения каротидной энтерэктомии. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2020;6:71-5. doi:10.17116/hirurgia202006171.
13. Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):107-12. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Борисов В. Г. и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной энтерэктомии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.
14. Vinogradov RA, Matushevich VV, Zakaryev AB. A clinical case of surgical treatment of pseudo-aneurysm of the internal carotid artery after carotid endarterectomy and carotid angioplasty. *Innovative medicine of the Kuban*. 2018;11(3):44-8. (In Russ.) Виноградов Р. А., Матусевич В. В., Закарьяев А. Б. Клинический случай хирургического лечения ложной аневризмы внутренней сонной артерии после каротидной энтерэктомии и каротидной ангиопластики. Инновационная медицина Кубани. 2018;11(3):44-8.
15. Lysenko AV, Belov YuV, Katkov AI, et al. Surgical treatment of false aneurysm of the internal carotid artery after carotid endarterectomy. *Surgery*. 2016;7:80-4. (In Russ.) Лысенко А. В., Белов Ю. В., Катков А. И. и др. Хирургическое лечение ложной аневризмы внутренней сонной артерии после каротидной энтерэктомии. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2016;7:80-4. doi:10.17116/hirurgia2016780-84.
16. Kazantsev AN, Burkov NN, Leader RYu, et al. Resection of aneurysm of the common carotid artery in a patient six years after carotid endarterectomy. *Surgery*. 2019;9:86-9. (In Russ.) Казанцев А. Н., Бурков Н. Н., Лидер Р. Ю. и др. Резекция аневризмы общей сонной артерии у пациента спустя шесть лет после каротидной энтерэктомии. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2019;9:86-9. doi:10.17116/hirurgia201909186.
17. Bockeria LA, Abdulgasanov RA, Shogenov MA, et al. Infection of synthetic patches and prostheses of brachiocephalic arteries: methods of diagnosis and treatment. *Breast and cardiovascular surgery*. 2020;62(6):494-505. (In Russ.) Бокерия Л. А., Абдулгасанов Р. А., Шогенов М. А. и др. Инфекция синтетических заплат и протезов брахиоцефальных артерий: методы диагностики и лечения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;62(6):494-505. doi:10.24022/0236-2791-2020-626-494-505.
18. Pokrovsky AV, Golovyuk AL. The state of vascular surgery in the Russian Federation in 2018. *Angiology and Vascular Surgery*. Application. 2019;25(2):1-48. (In Russ.) Покровский А. В., Головюк А. Л. Состояние сосудистой хирургии в Российской Федерации в 2018 году. Ангиология и сосудистая хирургия. Приложение. 2019;25(2):1-48.
19. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Fomina VV. Classical and eversion carotid endarterectomy in patients with stenosis of the internal carotid artery. *Surgery*. 2018;2:87-92. (In Russ.) Гавриленко А. В., Куклин А. В., Фомина В. В. Классическая и эверсионная каротидная энтерэктомия у пациентов со стенозом внутренней сонной артерии. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2018;2:87-92. doi:10.17116/hirurgia2018287-92.
20. Ignatiev IM. Some technical aspects of the operation of carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(1):119-23. (In Russ.) Игнатьев И. М. Некоторые технические аспекты выполнения операции каротидной энтерэктомии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2016;22(1):119-23.
21. Pokrovsky AV, Kuntsevich GI, Beloyartsev DF, et al. Carotid artery thrombosis in the early period after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2005;11(2):85-96. (In Russ.) Покровский А. В., Кунцевич Г. И., Белоярцев Д. Ф. и др. Тромбозы сонной артерии в ранний период после каротидной энтерэктомии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2005;11(2):85-96.
22. Vasilchuk LF, Ioskevich NN, Cherniy VA, et al. Selective thrombolysis in the treatment of acute thrombosis in the basin of the internal carotid artery. *Journal of Grodno State Medical University*. 2018;16(3):329-32. (In Russ.) Васильчук Л. Ф., Иоскевич Н. Н., Черный В. А. и др. Селективный тромболитиз в лечении острого тромбоза в бассейне внутренней сонной артерии. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(3):329-32. doi:10.25298/2221-8785-2018-16-3-329-332.
23. Volodyukhin MYu, Khasanova DR, Demin TV, et al. Efficacy of the preset stent retriever for mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2018;12(2):56-62. (In Russ.) Володюхин М. Ю., Хасанова Д. Р., Демин Т. В. и др. Эффективность применения стент-ретривера preset при выполнении механической тромбэктомии у пациентов с острым ишемическим инсультом. Диагностическая и интервенционная радиология. 2018;12(2):56-62.
24. Kazantsev AN, Shabaev AR, Medvedeva EA, et al. Emergency extra-intracranial microanastomosis after carotid endarterectomy complicated by thrombosis of the internal carotid artery. *Emergency medical care*. *Journal them. N. V. Sklifosovsky*. 2020;9(3):452-8. (In Russ.) Казанцев А. Н., Шабаетов А. Р., Медведева Е. А. и др. Экстренный экстраинтракраниальный микроанастомоз после каротидной энтерэктомии, осложненной тромбозом внутренней сонной артерии. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. 2020;9(3):452-8. doi:10.23934/2223-9022-2020-9-3-452-458.
25. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Comparative results of classical and eversion carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(6):550-5. (In Russ.) Казанцев А. Н., Черных К. П., Лидер Р. Ю. и др. Сравнительные результаты классической и эверсионной каротидной энтерэктомии. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(6):550-5. doi:10.17116/kardio202013061550.
26. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Al-Yousef NN, et al. Meta-analysis of the results of eversion carotid endarterectomy and endarterectomy with plastic patch. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(1):176-83. (In Russ.) Гавриленко А. В., Куклин А. В., Аль-Юсеф Н. Н. и др. Метаанализ результатов эверсионной каротидной энтерэктомии и энтерэктомии с пластикой заплатой. Ангиология и сосудистая хирургия. 2020;26(1):176-83. doi:10.33529/ANGIO2020121.
27. Bockeria LA, Bakhmetev AS, Kovalenko VI, et al. Choice of the method of carotid endarterectomy in atherosclerotic lesions of the internal carotid artery. *Annals of Surgery*. 2017;22(5):265-71. (In Russ.) Бокерия Л. А., Бахметьев А. С., Коваленко В. И. и др. Выбор метода каротидной энтерэктомии при атеросклеротическом поражении внутренней сонной артерии. Анналы хирургии. 2017;22(5):265-71. doi:10.18821/1560-9502-2017-22-5-265-271.
28. Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN, et al. Morphology of restenosis after classical carotid endarterectomy with diepox-treated xenopericardium patch. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2020;13(1):68-71. (In Russ.) Казанцев А. Н., Богомолова А. В., Бурков Н. Н. и др. Морфология рестеноза после классической каротидной энтерэктомии с применением заплаты из диэпоксисообработанного ксеноперикарда. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;13(1):68-71. doi:10.17116/kardio202013011168.
29. Nazarenko MS, Markov AV, Koroleva YuA, et al. Identification of differentially methylated genes potentially associated with atherosclerosis in humans. *Russian Journal of*

- Cardiology. 2017;22(10):42-8. (In Russ.) Назаренко М. С., Марков А. В., Королева Ю. А. и др. Идентификация дифференциально метилированных генов, потенциально связанных с атеросклерозом у человека. Российский кардиологический журнал. 2017;22(10):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-42-48.
30. Nazarenko MS, Sleptsov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017;7:41268. doi:10.1038/srep41268.
 31. Sleptsov AA, Nazarenko MS, Zaitseva AV, et al. Structural variability of the APOEC3A-APOEC3B locus in patients with carotid atherosclerosis in combination with acute cerebrovascular accidents and type 2 diabetes mellitus. *Medical genetics*. 2020;19(5(214)):48-9. (In Russ.) Слепцов А.А., Назаренко М.С., Зайцева А.В. и др. Структурная вариабельность локуса APOEC3A-APOEC3B у больных с каротидным атеросклерозом в сочетании с острыми нарушениями мозгового кровообращения и сахарным диабетом 2 типа. *Медицинская генетика*. 2020;19(5(214)):48-9. doi:10.25557/2073-7998.2020.05.48-49.
 32. Kazantsev AN, Leader RYu, Chernykh KP, et al. Ipsilateral classical carotid endarterectomy and contralateral eversional carotid endarterectomy in the same patient. *Breast and cardiovascular surgery*. 2020;62(6):534-40. (In Russ.) Казанцев А.Н., Лидер Р.Ю., Черных К.П. и др. Ипсилатеральная классическая каротидная эндартерэктомия и контралатеральная эверсионная каротидная эндартерэктомия у одного и того же пациента. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2020;62(6):534-40. doi:10.24022/0236-2791-2020-62-6-534-540.
 33. Kazanchyan PO, Popov VA, Larkov RN, et al. Clinical and surgical evaluation of the results of classical and eversion techniques of carotid endarterectomy. *Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2009;2(6):42-6. (In Russ.) Казанчян П.О., Попов В.А., Ларьков Р.Н. и др. Клиническая и хирургическая оценка результатов классической и эверсионной методик каротидной эндартерэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2009;2(6):42-6.
 34. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Carotid endarterectomy in extended lesions: the formation of a new bifurcation according to AV Pokrovsky or autoarterial reconstruction according to AA Karpenko? *Research and practice in medicine*. 2020;7(3):33-42. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Каротидная эндартерэктомия при протяженном поражении: формирование новой бифуркации по А.В. Покровскому или аутоартериальная реконструкция по А.А. Карпенко? Исследования и практика в медицине. 2020;7(3):33-42. doi:10.17709/2409-2231-2020-7-3-3.
 35. Pokrovsky AV, Zotikov AE, Adyrkhaev ZA, et al. Formation of "new bifurcation" in patients with prolonged atherosclerotic lesions of the ICA. *Atherothrombosis*. 2018;2:141-6. (In Russ.) Покровский А.В., Зотиков А.Е., Адыхаев З.А. и др. Формирование "новой бифуркации" у больных с пролонгированным атеросклеротическим поражением ВСА. *Атеротромбоз*. 2018;2:141-6. doi:10.21518/2307-1109-2018-2-141-146.
 36. Rosseikin EV, Voevodin AB, Bazylev VV. Internal carotid artery autotransplantation: a new look at the technique of eversion carotid endarterectomy. *Bulletin of the A. N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2015;16(S6):98. (In Russ.) Росейкин Е.В., Воеводин А.Б., Базылев В.В. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии: новый взгляд на технику эверсионной каротидной эндартерэктомии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015;16(S6):98.
 37. Rosseikin EV, Voevodin AB, Radzhabov DA, et al. Internal carotid artery autotransplantation in patients with high prevalence of atherosclerotic plaque. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(1):104-10. (In Russ.) Росейкин Е.В., Воеводин А.Б., Раджабов Д.А. и др. Аутоотрансплантация внутренней сонной артерии у пациентов с высоким распространением атеросклеротической бляшки. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(1):104-10.
 38. Fokin AA, Treiger GA, Vladimirovsky VV. Comparative direct results of eversional carotid endarterectomy depending on the preservation of carotid sinus nerves. *Almanac of the Institute of Surgery, A. V. Vishnevsky*. 2017;S1:1308-9. (In Russ.) Фокин А.А., Трейгер Г.А., Владимирский В.В. Сравнительные непосредственные результаты эверсионной каротидной эндартерэктомии в зависимости от сохранения нервов каротидного синуса. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2017;S1:1308-9.
 39. Fokin AA, Treiger GA, Vladimirovsky VV. Prevention of postoperative hemodynamic dysregulatory complications of carotid endarterectomy by preserving the nerves of the carotid sinus. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2017;19(4):21-5. (In Russ.) Фокин А.А., Трейгер Г.А., Владимирский В.В. Профилактика послеоперационных гемодинамических дисрегуляторных осложнений каротидной эндартерэктомии с помощью сохранения нервов каротидного синуса. *Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;19(4):21-5.
 40. Fokin AA, Borsuk DA, Mironov VA, et al. Evaluation of the effect of sinus-sparing modifications of carotid endarterectomy on autonomic regulation and central hemodynamics. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2016;20(1):19-24. (In Russ.) Фокин А.А., Борсук Д.А., Миронов В.А. и др. Оценка влияния синус-сберегающих модификаций каротидной эндартерэктомии на вегетативную регуляцию и центральную гемодинамику. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(1):19-24.
 41. Vinogradov RA, Matusevich VV. Antihypertensive benefits of glomus-sparing carotid endarterectomy in the early postoperative period. *Postgraduate doctor*. 2017;85(6):4-9. (In Russ.) Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Антигипертензивные преимущества гломуссохраняющих каротидных эндартерэктомий в раннем послеоперационном периоде. *Врач-аспирант*. 2017;85(6):4-9.
 42. Vinogradov RA, Matusevich VV. Results of the use of glomus-sparing carotid endarterectomy. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;12(4):467-8. (In Russ.) Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Результаты применения гломуссохраняющих каротидных эндартерэктомий. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017;12(4):467-8. doi:10.14300/mnnc.2017.12130.
 43. Vasilchenko NO, Rubleva OV, Verbitsky OP, et al. Syndrome of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy in the acute period of ischemic stroke. *Medical academic journal*. 2017;17(4):17-21. (In Russ.) Васильченко Н.О., Рублева О.В., Вербицкий О.П. и др. Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии в остром периоде ишемического инсульта. *Медицинский академический журнал*. 2017;17(4):17-21.
 44. Artemova AS, Ivanov MA, Uryupina AA, et al. Reasons for the development of hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Almanac of the Institute of Surgery, A. V. Vishnevsky*. 2018;1:243-4. (In Russ.) Артемова А.С., Иванов М.А., Урюпина А.А. и др. Причины развития гиперперфузионного синдрома после каротидной эндартерэктомии. *Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского*. 2018;1:243-4.
 45. Belyaev AYU, Usachev DYU, Lukshin VA, et al. Cerebral hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy. *Questions of neurosurgery named after N.N. Burdenko*. 2011;75(3):31-8. (In Russ.) Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Лукшин В.А. и др. Синдром церебральной гиперперфузии после каротидной эндартерэктомии. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2011;75(3):31-8.
 46. Antsupov KA, Lavrent'ev AV, Vinogradov OA, et al. Features of the technique of glomus-sparing eversion carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2011;17(2):119-23. (In Russ.) Анцупов К.А., Лаврентьев А.В., Виноградов О.А. и др. Особенности техники гломус-сберегающей эверсионной каротидной эндартерэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011;17(2):119-23.
 47. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. *Hospital and mid-term results. Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(3):70-9. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю. и др. Гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднеотдаленные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):70-9. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.
 48. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site from the external and common carotid artery. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(8):3851. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндартерэктомии по А.Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(8):3851. doi:10.15829/1560-4071-2020-3851.
 49. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Emergency glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. *Emergency medical care. Journal them. N.V. Sklifosovsky*. 2020;9(4):494-503. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю. и др. Экстренная гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия по А.Н. Казанцеву. Неотложная медицинская помощь. *Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(4):494-503.
 50. Sidorov AA, Timina IE. Long-term results of stenting of internal carotid arteries in patients with stenosis after carotid endarterectomy. *International Journal of Interventional Cardioangiography*. 2017;48:9-80. (In Russ.) Сидоров А.А., Тимина И.Е. Отдаленные результаты стентирования внутренних сонных артерий у пациентов с рестенозами после каротидной эндартерэктомии. *Международный журнал интервенционной кардиоангиологии*. 2017;48:9-80.
 51. Burkov NN, Kazantsev AN, Tarasov RS, et al. Xenopericardial plastics of the internal carotid artery in case of its stenosis. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2019;8(S3):26. (In Russ.) Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Тарасов Р.С. и др. Ксеноперикардальная пластика внутренней сонной артерии при ее рестенозе. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(S3):26.
 52. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Eversion carotid endarterectomy with transposition of the internal carotid artery according to A. N. Kazantsev. *Hospital and long-term results. Russian medical and biological bulletin named after academician I. P. Pavlova*. 2021;29(1):73-88. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Эверсионная каротидная эндартерэктомия с транспозицией внутренней сонной артерии по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и отдаленные результаты. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021;29(1):73-88. doi:10.23888/PAVLOWJ202129173-88.
 53. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. "Chik-chirik" carotid endarterectomy. *Bulletin of the N. N. A. N. Bakuleva RAMS. Cardiovascular diseases*. 2020;21(4):414-28. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. "Чик-чирик" каротидная эндартерэктомия. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2020;21(4):414-28. doi:10.24022/1810-0694-2020-21-4-414-428.



Билирубин и сердечно-сосудистый риск

Драпкина О. М.¹, Кравченко А. Я.², Будневский А. В.², Концевая А. В.¹, Рясина М. С.², Черник Т. А.²

В обзоре литературы приводятся результаты экспериментальных и клинических исследований, данные метаанализов, посвященных изучению влияния уровня билирубина на сердечно-сосудистую систему. Исследования последних лет позволили по-новому взглянуть на роль билирубина в патологии сердечно-сосудистой системы. Современные представления определяют билирубин как мощный эндогенный антиоксидант с противовоспалительными свойствами, способный влиять на течение атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, снижать ишемическое повреждение тканей. Изменение уровня билирубина оказывает влияние на коронарный кровоток, развитие коллатеральной системы кровообращения и морфологию коронарной атеросклеротической бляшки. Низкий уровень билирубина ассоциируется с увеличением массы левого желудочка, снижением его сократимости, что, в свою очередь, ведет к появлению либо усугублению сердечной недостаточности и риску повторных госпитализаций. С учетом вышеперечисленных эффектов билирубина, возник интерес к оценке влияния его уровня в крови на риск возникновения и течение сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Исследования последних лет направлены на попытки создания моделей для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанных на уровне билирубина.

Ключевые слова: билирубин, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз, факторы риска.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; ²ФГБОУ ВО Воронежский государ-

ственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия.

Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Кравченко А. Я. — д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0297-1735, Будневский А. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-1171-2746, Концевая А. В. — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ORCID: 0000-0003-2062-1536, Рясина М. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6325-6375, Черник Т. А.* — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ch01@mail.ru

ЗПА — заболевание периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, ФР — фактор риска, ХС — холестерин.

Рукопись получена 17.05.2021

Рецензия получена 20.07.2021

Принята к публикации 30.07.2021



Для цитирования: Драпкина О. М., Кравченко А. Я., Будневский А. В., Концевая А. В., Рясина М. С., Черник Т. А. Билирубин и сердечно-сосудистый риск. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4511. doi:10.15829/1560-4071-2021-4511

Bilirubin and cardiovascular risk

Drapkina O. M.¹, Kravchenko A. Ya.², Budnevsky A. V.², Kontsevaya A. V.¹, Ryaskina M. S.², Chernik T. A.²

This literature review demonstrates the results of experimental and clinical studies, as well as data from meta-analyses on the effect of bilirubin levels on cardiovascular system. Recent studies provided a new look at the role of bilirubin in cardiovascular disease. Modern concepts consider bilirubin as a powerful endogenous antioxidant with anti-inflammatory effects, capable of influencing the course of atherosclerotic cardiovascular diseases and reducing ischemic damage. The change in bilirubin levels affects the coronary blood flow, the development of collateral circulation and the morphology of coronary plaques. A low bilirubin level is associated with an increase in left ventricular mass and a decrease in its contractility, which, in turn, leads to heart failure and increases the risk of rehospitalizations. Taking into account the above effects of bilirubin, there was interest in assessing the effect of its blood level on the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases. Recent studies have attempted to create risk stratification models for adverse cardiovascular events based on bilirubin levels.

Keywords: bilirubin, cardiovascular diseases, atherosclerosis, risk factors.

Relationships and Activities: none.

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow;

²N. N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russia.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kravchenko A. Ya. ORCID: 0000-0003-0297-1735, Budnevsky A. V. ORCID: 0000-0002-1171-2746, Kontsevaya A. V. ORCID: 0000-0003-2062-1536, Ryaskina M. S. ORCID: 0000-0002-6325-6375, Chernik T. A.* ORCID: 0000-0003-1371-0848.

*Corresponding author: ch01@mail.ru

Received: 17.05.2021 **Revision Received:** 20.07.2021 **Accepted:** 30.07.2021

For citation: Drapkina O. M., Kravchenko A. Ya., Budnevsky A. V., Kontsevaya A. V., Ryaskina M. S., Chernik T. A. Bilirubin and cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4511. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4511

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности взрослого населения развитых стран. По данным Российской службы государственной статистики, болезни системы кровообращения являются причиной смерти мужчин

и женщин трудоспособного возраста в 30% случаев [1]. Значительный вклад в смертность от ССЗ вносят заболевания, обусловленные атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Атеросклероз начинается как эндотелиальная дисфункция, к кото-

рой присоединяется воспаление, и сопровождается активацией перекисного окисления липидов, повышением агрегации тромбоцитов в месте повреждения, с последующим формированием бляшки [2]. Исходом таких нарушений являются атеросклеротические ССЗ: ишемическая болезнь сердца (ИБС), острое нарушение мозгового кровообращения и заболевание периферических артерий (ЗПА). Ишемия нижних конечностей и ИБС ухудшают качество жизни пациентов и нередко становятся причиной инвалидности [3]. Совершенствование знаний о причинах возникновения и прогрессирования атеросклероза позволит снизить заболеваемость и смертность от вышеуказанных патологий. Традиционные факторы риска (ФР) хорошо известны, но вместе с тем существует необходимость в определении новых.

Патогенетическая связь уровня билирубина и активности процессов атерогенеза не является очевидной и общепринятой. Тем не менее, ряд исследователей изучали возможности использования уровня билирубина периферической крови в качестве потенциального ФР развития ССЗ, объединённых атеросклеротической этиологией [4, 5]. Аккумулирование результатов подобных исследований позволит рассмотреть потенциал билирубина как кардиологического биомаркера и его точки приложения.

Цель данного литературного обзора: оценка влияния уровня билирубина в крови на риск возникновения и течение ССЗ атеросклеротического генеза.

Методология поиска источников

Поиск источников литературы проводился в базах данных PubMed, MedLine, Google Scholar, Science Direct, РИНЦ. Охват поиска включал статьи, опубликованные с 2000г по 2021г. Рассматривались англоязычные и русскоязычные источники. Поиск проводился по следующим ключевым словам: “билирубин”, “сердечно-сосудистые заболевания”, “атеросклероз”, “факторы риска”, “bilirubine”, “cardiovascular diseases”, “atherosclerosis”, “risk factors” и их парным комбинациям.

Функции билирубина в организме: “традиционные” и новые данные

Исследования последних лет позволили по-новому взглянуть на роль билирубина в патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Билирубин хорошо известен как желчный пигмент. В организме он является продуктом расщепления гемоглобина, цитохрома и миоглобина. Данный процесс происходит в клетках мононуклеарной фагоцитарной системы путем отщепления гема и образования из него свободного билирубина и оксида углерода [6]. Затем билирубин выделяется в кровь и в комплексе с альбуминами поступает в печень, где превращает-

ся из свободного в связанный, после чего выделяется в желчный капилляр. Современные представления рассматривают билирубин как мощный эндогенный антиоксидант с противовоспалительными свойствами [7-9]. Оксидативный стресс и воспаление сосудистой стенки являются одними из основных механизмов патогенеза атеросклероза. Недавние исследования позволили определить способность билирубина блокировать активные формы кислорода [10]. С учётом вышеперечисленных эффектов билирубина, возник интерес к оценке влияния его уровня в крови на риск возникновения и течение ССЗ атеросклеротического генеза.

Билирубин и стабильные формы заболеваний атеросклеротического генеза

Во многих исследованиях установлена антиоксидантная, противовоспалительная, антипролиферативная роль билирубина [4, 6, 7, 9]. Однако данные о влиянии повышенного уровня билирубина на прогноз атеросклеротических ССЗ противоречивы. Изучение действия билирубина на ССС началось в 1990-х годах. В самых ранних исследованиях было установлено повышение риска развития ИБС и более тяжелое течение уже существующего ССЗ у людей с низким уровнем билирубина сыворотки крови [11]. Благоприятный прогноз при ИБС реализуется, по мнению авторов, благодаря антиатеросклеротическому и антиоксидантному эффектам билирубина [4, 6, 9]. Затем появились сообщения о наличии у билирубина противовоспалительной активности [10, 12]. В отдельных работах была выявлена ассоциация низкого уровня билирубина и маркеров воспаления (С-реактивного белка, нейтрофилов) с тяжестью течения ИБС [13, 14]. Помимо уже описанного влияния на окислительный стресс, выявлено благоприятное влияние повышенного уровня билирубина на хроническое субклиническое воспаление в атеросклеротической бляшке [14].

Предпринимались попытки использовать ряд простых параметров состава периферической крови для стратификации пациентов по степени риска развития ИБС, учитывая их связь с жесткостью артериальной стенки. В ряде исследований уровень билирубина имел обратную связь со степенью артериальной жесткости, что позволило считать низкий уровень билирубина ФР атеросклеротических изменений сосудов [15-17]. Уровень билирубина в пределах нижних референсных значений, по мнению ряда авторов, указывает на повышенный риск развития ССЗ [4, 10]. Кроме того, в ряде исследований было показано, что низкий уровень билирубина ассоциируется с увеличением массы левого желудочка, снижением его сократимости, что, в свою очередь, ведет к появлению либо усугублению сердечной недостаточности и риску повторных госпитализаций [18, 19].

Помимо влияния уровня общего билирубина непосредственно на сердце, существует также его связь с ЗПА. Увеличение билирубина на 0,1 мг/дл связано с 6% снижением вероятности ЗПА [13], при этом повышенный уровень билирубина выполняет роль ангиопротектора [9]. В свободном и связанном состоянии он подавляет окисление липидов, ингибирует эндотелиальную дисфункцию, предотвращая развитие начальных атеросклеротических изменений [8, 13]. Установлено, что билирубин способен снижать ишемическое повреждение тканей [20]. С умеренной гипербилирубинемией была связана низкая распространенность ЗПА [10].

Неоднозначность влияния уровня билирубина на ССС человека показана в крупном эпидемиологическом исследовании PRIME (Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction) [21]. Взаимосвязь уровня билирубина сыворотки крови и сердечно-сосудистого риска можно изобразить в виде U-образной кривой. Пигмент оказывает защитное влияние на ССС только в пределах верхней границы нормы, а патологически высокие его значения ассоциированы с повышенным риском возникновения и прогрессирования ССЗ [21]. Лишь умеренная или легкая гипербилирубинемия снижает риск ИБС и диабетических сосудистых осложнений [4, 22]. Внимание заслуживает анализ популяции с множественными ФР ИБС, где данные о защитных свойствах высокого уровня билирубина оказались противоречивы [23]. Результаты данного исследования дают основание полагать, что повышенные концентрации билирубина в сыворотке крови у лиц с множеством ФР не могут обеспечить достаточный уровень защиты от ИБС. Протективные свойства билирубина могут предотвратить развитие ССЗ только в случае наличия отдельных ФР, но не при совокупном неблагоприятном воздействии многих из них [23].

Существует ряд факторов, влияющих на способность общего билирубина крови оказывать защитные эффекты [24]. Для проявления его антиоксидантных свойств необходимо достаточное количество витамина Е [25]. Важно учитывать прием пациентом лекарственных препаратов, таких как ацетилсалициловая кислота или статины, способствующих накоплению уровня билирубина. Пациенты с наследственной гиперхолестеринемией, регулярно принимающие статины, имели повышенный уровень билирубина, без повышения активности печеночных ферментов [25]. При этих условиях отмечался дополнительный защитный эффект гипербилирубинемии в отношении ССЗ. Однако при анализе групп пациентов с ИБС, имевших генетически обусловленные заболевания с гипербилирубинемией, достоверное ее влияние на риск развития ССЗ проявлялось не всегда [24].

Низкие уровни билирубина сыворотки крови при наличии уже существующих ФР ИБС, таких как метаболический синдром (МС), увеличивали вероятность развития заболеваний сердца и сосудов в 6 раз в сравнении с субъектами с повышенным уровнем билирубина крови и отсутствием МС [26]. У мужчин с установленной ИБС и низким уровнем билирубина общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности и триглицериды были значительно выше, а ХС липопротеинов высокой плотности — ниже, чем у лиц с нормальными и несколько повышенными показателями билирубина [27].

Проводились исследования и по влиянию уровня билирубина на коронарный кровоток. Снижение уровня билирубина в сыворотке крови способствовало замедлению коронарного кровотока [17, 28]. Пациенты с повышенным уровнем билирубина не только меньше испытывали дискомфорт ввиду ишемии миокарда, но и имели, по данным коронарографии, хорошо развитую коллатеральную систему кровообращения за счет положительного эффекта пигмента на сосудистую стенку [3].

Прослеживалось влияние уровня билирубина и на морфологию коронарной атеросклеротической бляшки. При низком уровне билирубина выявлялся более значительный стеноз артерий, а сами атеросклеротические бляшки были не кальцифицированы или частично кальцифицированы, т.е. были “ранимыми” [29].

Билирубин и острые формы ИБС

Однако при рассмотрении вопроса о влиянии повышенного уровня билирубина на течение острых заболеваний, связанных с атеросклерозом, в частности, в отношении острого коронарного синдрома, эффект получился обратным [20]. У пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и повышенным уровнем билирубина крови увеличивалась краткосрочная летальность по сравнению с лицами с нормальным уровнем билирубина [30]. У них выявлялись более выраженные нарушения коронарного кровотока. Было выявлено повышение госпитальной летальности в группе пациентов с ИМ при более высоком уровне билирубина [3]. Однако среди пациентов со стабильной ИБС связь с краткосрочной летальностью отсутствовала [3].

Влияние уровня билирубина на прогноз при ССЗ

В фокусе внимания исследователей в последние годы находится изучение новых факторов, способствующих снижению смертности при ССЗ. В этом отношении представляют интерес данные о том, что концентрация прямого билирубина сыворотки позволяет прогнозировать общую смертность у пациентов с коронарной окклюзией [31]. Значения били-

рубина крови позволяли прогнозировать смертность у пациентов с хронической коронарной окклюзией в течение 9 лет наблюдения. Повышенный уровень пигмента был связан с хорошим развитием коллатеральной сосудистой сети миокарда. Показатели билирубина $\geq 0,2$ мг/дл связывали со снижением смертности от ИБС с чувствительностью 85% и специфичностью 46% [32].

Предпринимались попытки прогнозирования общей смертности по 11 биомаркерам плазмы крови, куда был включен билирубин. Была выявлена связь уровней кальция, мочевой кислоты, мочевины, же-

леза и билирубина крови с общей смертностью [32]. Однако не был определен диапазон клинических значений уровня билирубина, в пределах которого улучшался долгосрочный прогноз смертности за пределами известных ФР. По данным некоторых исследований, у пациентов с ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, повышенный уровень билирубина улучшал прогноз и снижал летальность при сроке наблюдения более одного года [10, 33].

Обобщенные результаты исследований о влиянии уровня билирубина на течение ССЗ приведены в таблице 1.

Таблица 1

Основные исследования связи уровня билирубина периферической крови и течения ССЗ

Автор	Страна, год	Исследуемые популяции, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты (ассоциация уровня билирубина и анализируемых событий)	Номер источника
Breimer LH	Великобритания, 1995	Когортное исследование (n=7685), средний период наблюдения 11,5 лет	Средний уровень билирубина снижал риск ИБС на 30% по сравнению с низким уровнем: ОР 0,68	[11]
Lan Y	Китай, 2019	Метаанализ (n=323891)	Низкий уровень билирубина повышал вероятность возникновения ИБС (ОР 1,88-2,82) и ЗПА (ОР 0,91)	[10]
Perlstein TS	США, 2008	Поперечное исследование (n=7075)	Увеличение билирубина на 0,1 мг/дл было связано с 6% снижением вероятности ЗПА: ОШ 0,94	[13]
Akboga MK	Турция, 2015	Поперечное исследование (n=1501)	Наблюдалась умеренная и значимая обратная корреляция между уровнем общего билирубина в сыворотке и тяжестью ИБС	[14]
Zhu C	Китай, 2012	Поперечное исследование (n=638)	Уровень билирубина имеет обратную корреляцию с выраженностью ЗПА у пациентов с установленной ИБС	[15]
Li Y	Китай, 2013	Поперечное исследование (n=2207)	Уровень билирубина имеет обратную корреляцию с выраженностью ЗПА у мужчин	[16]
Demir M	Турция, 2013	Поперечное исследование (n=80)	Уровень билирубина был статистически значимо ниже в группе пациентов с замедлением коронарного кровотока при сравнении с группой контроля	[17]
Li F	Китай, 2020	Когортное исследование (n=45), средний период наблюдения 2 года	Низкий уровень билирубина у больных ИБС взаимосвязан с неблагоприятным ремоделированием левых отделов сердца и систолической дисфункцией	[18]
Ayaz T	Турция, 2014	Поперечное исследование (n=114)	Уровень билирубина, по-видимому, имеет обратную связь с гипертрофией левого желудочка	[19]
Ozeki M	Япония, 2018	Поперечное исследование (n=114)	Среди кардиологических пациентов концентрация билирубина в сыворотке достоверно отрицательно ассоциировалась с распространенностью ЗПА	[20]
Troughton JA	Великобритания, 2007	Когортное исследование (n=650), средний период наблюдения 5 лет	Наблюдалась U-образная зависимость вероятности развития ИБС у мужчин среднего возраста в зависимости от уровня билирубина	[21]
Stojanov M	Сербия, 2013	Поперечное исследование (n=628)	Билирубин оказывает защитное действие против сердечно-сосудистых заболеваний у молодых мужчин и женщин	[22]
Erkan A	Турция, 2014	Поперечное исследование (n=221)	Повышение билирубина у лиц с множеством ФР не может обеспечить достаточную защиту от ИБС	[23]
de Sauvage Nolting PR	Нидерланды, 2016	Когортное исследование (n=514), средний период наблюдения 2 года	У пациентов с ССЗ средний уровень билирубина был значительно ниже по сравнению с пациентами без ССЗ. Прием симвастатина в дозировке 80 мг увеличивал уровень билирубина	[25]
Song YS	Южная Корея, 2014	Когортное исследование (n=8593), средний период наблюдения 4 года	Низкий уровень билирубина увеличивал риск ИБС в 6 раз у субъектов с МС (ОР 2,016) при сравнении с субъектами с уровнем билирубина $>0,32$ мг/дл и отсутствием МС: ОР 6,228	[26]
Горбунова О. Е.	Россия, 2018	Поперечное исследование (n=160)	Существует сильная положительная корреляционная связь между общим билирубином, липопротеинов высокой плотности и показателями антиоксидантного статуса у пациентов с ИБС	[27]

Таблица 1. Продолжение

Автор	Страна, год	Исследуемые популяции, число участников (n), период наблюдения	Основные результаты (ассоциация уровня билирубина и анализируемых событий)	Номер источника
Oz F	Турция, 2015	Поперечное исследование (n=222)	Низкий уровень билирубина является ФР развития феномена замедленного коронарного кровотока	[28]
Erdogan T	Турция, 2012	Поперечное исследование (n=179)	Выраженность коллатерального кровообращения в миокарде положительно коррелирует с уровнем билирубина крови у пациентов с ИБС	[29]
Acet H	Турция, 2014	Поперечное исследование (n=360)	Высокий уровень билирубина является предиктором внутрибольничной летальности у пациентов, перенёсших ИМ	[30]
Huang F-Y	Китай, 2017	Когортное исследование (n=3013), средний период наблюдения 30 дней	Более высокие исходные уровни билирубина были достоверно связаны с повышенным риском краткосрочной смертности при ИМ: ОШ 2,35. У пациентов со стабильной ИБС связь отсутствовала	[3]
Cetin M	Турция, 2019	Когортное исследование (n=172), средний период наблюдения 9 лет	Низкий уровень билирубина является независимым предиктором смерти у пациентов с хронической коронарной окклюзией: ОШ 0,029	[31]
Lind L	Швеция, 2020	Когортное исследование (n=14475), средний период наблюдения 48 лет; (n=17116), средний период наблюдения 9 лет	Имеется U-образная зависимость уровня билирубина и смертности от всех причин	[32]
Tang C	Китай, 2019	Когортное исследование (n=2770), средний период наблюдения 1 год	Более низкие показатели смертности в течение года после ЧКВ были обнаружены у пациентов с более высокими уровнями билирубина	[33]
Zhao X	Китай, 2020	Когортное исследование (n=3708), средний период наблюдения 754 дня	Высокий уровень билирубина был взаимосвязан с неблагоприятными событиями у пациентов, перенёсших ЧКВ после ИМ с элевацией сегмента ST: ОР 0,279	[34]

Сокращения: ЗПА — заболевания периферических артерий, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, МС — метаболический синдром, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Заключение

Приведенные данные определяют современное понимание умеренно повышенного уровня билирубина как фактора, благоприятно влияющего на течение атеросклеротических ССЗ. Исследования последних лет направлены на попытки создания моделей для стратификации риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, основанных на уровне билирубина [34]. Нужно принимать во внимание, что большинство исследований по данной теме проводилось

с помощью ретроспективного анализа, на основании которого нельзя строить долгосрочные прогнозы. Опираясь на данные, которые были получены в исследованиях, рассмотренных в обзоре, можем сделать вывод о необходимости дальнейшего изучения влияния уровня билирубина на сердечно-сосудистый риск.

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

Литература/References

- Shapoval IN, Nikitina SYu. Healthcare in Russia. Statistical collection of the Federal State Statistics Service (Rosstat)-Moscow. 2019;21,24,29. (In Russ.) Шановал И.Н., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. Статистический сборник федеральной службы государственной статистики (Росстат)-Москва. 2019;21,24,29.
- Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, et al. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. Annals of the New York academy of sciences. 2000;902:230-9. doi:10.1111/j.1749-6632.2000.tb06318.x.
- Huang FY, Peng Y, Huang BT, et al. The correlation between serum total bilirubin and outcomes in patients with different subtypes of coronary artery disease. Clin. Chim. Acta. 2017;465:101-5. doi:10.1016/j.cca.2016.12.020.
- Vitek L. Bilirubin and atherosclerotic diseases. Physiol. Res. 2017;66:11-20. doi:10.33549/physiolres.933581.
- Kang SJ, Kim D, Park HE, et al. Elevated serum bilirubin levels are inversely associated with coronary artery atherosclerosis. Atherosclerosis. 2013;230(2):242-8. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.021.
- Maruhashi T, Kihara Y, Higashi Y. Bilirubin and endothelial function. J. Atheroscler. Thromb. 2019;26(8):688-96. doi:10.5551/jat.RV17035.
- Franchini M, Targher G, Lippi G. Serum bilirubin levels and cardiovascular disease risk: a Janus Bifrons? Adv. Clin. Chem. 2010;50:47-63. doi:10.1016/s0065-2423(10)50003-9.
- Zhu K-F, Wang Y-M, Wang YQ, et al. The relationship between serum levels of total bilirubin and coronary plaque vulnerability. Coron. Artery Dis. 2016;27(1):52-8. doi:10.1097/MCA.0000000000000309.
- Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. Clin Chem. 2000;46(11):1723-77. doi:10.1093/clinchem/46.11.1723.
- Lan Y, Liu H, Liu J, et al. Is serum total bilirubin a predictor of prognosis in arteriosclerotic cardiovascular disease? A meta-analysis. Medicine. 2019;98(42):e17544. doi:10.1097/MD.00000000000017544.
- Breimer LH, Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Serum bilirubin and risk of ischemic heart disease in middle-aged British men. Clin. Chem. 1995;41(10):1504-8.
- Jain V, Ghosh RK, et al. Serum Bilirubin and Coronary Artery Disease: Intricate Relationship, Pathophysiology, and Recent Evidence. Curr. Probl. Cardiol. 2019;46(3):100431. doi:10.1016/j.cpcardiol.2019.06.003.
- Perlstein TS, Pande RL, Bandyopadhyay D, et al. Serum total bilirubin level and prevalent lower-extremity peripheral arterial disease: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 to 2004. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2008;28(1):166-72. doi:10.1161/ATVBAHA.107.153262.
- Akboga MK, Canpolat U, Sahinarslan A, et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation. Atherosclerosis. 2015;240(1):110-4. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051.

15. Zhu C, Xiong Z, Zheng Z, et al. Association of arterial stiffness with serum bilirubin levels in established coronary artery disease. *Intern Med.* 2012;51(16):2083-9. doi:10.2169/internalmedicine.517701.
16. Li Y, Meng S-y, Meng CC, et al. Decreased serum bilirubin is associated with arterial stiffness in men. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013;23(4):375-81. doi:10.1016/j.numecd.2011.09.004.
17. Demir M, Demir C, Cosar S. The relationship between serum bilirubin concentration and coronary slow flow. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2013;7(6):316-21. doi:10.1177/1753944713514473.
18. Li F, Xu M, Fan Y, et al. Diffuse myocardial fibrosis and the prognosis of heart failure with reduced ejection fraction in Chinese patients: a cohort study. *The International Journal of Cardiovascular Imaging.* 2020;36(4):671-89. doi:10.1007/s10554-019-01752-0.
19. Ayaz T, Durakoğlu ME, Kocaman SA, et al. Bilirubin Level is Associated with Left Ventricular Hypertrophy Independent of Blood Pressure in Previously Untreated Hypertensive Patients. *Korean Circ. J.* 2014;44:336-43. doi:10.4070/kcj.2014.44.5.336.
20. Ozeki M, Morita H, Miyamura M, et al. High serum bilirubin is associated with lower prevalence of peripheral arterial disease among cardiac patients. *Clin. Chim. Acta.* 2018;476:60-6. doi:10.1016/j.cca.2017.11.013.
21. Troughton JA, Woodside JV, Young JS, et al. Bilirubin and coronary heart disease risk in the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007;14(1):79-84. doi:10.1097/01.hjr.0000230097.81202.9f.
22. Stojanov M, Stefanovic A, Dzingalasevic G, et al. Total bilirubin in young men and women: association with risk markers for cardiovascular diseases. *Clin. Biochem.* 2013;46:1516-9. doi:10.1016/j.clinbiochem.2013.06.020.
23. Erkan A, Ekici B, Uğurlu M, et al. The role of bilirubin and its protective function against coronary heart disease. *Herz.* 2014;39(6):711-5. doi:10.1007/s00059-013-3872-5.
24. Gupta N, Singh T, Chaudhary R, et al. Bilirubin in coronary artery disease: Cytotoxic or protective? *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* 2016;7(4):469-76. doi:10.4292/wjgpt.v7.i4.469.
25. de Sauvage Nolting PR, Kusters DM, Hutten BA, Kastelein JJ; ExPRESS study group. Serum bilirubin levels in familial hypercholesterolemia: a new risk marker for cardiovascular disease? *Journal of lipid research.* 2011;52(9):1755-9. doi:10.1194/jlr.P013193.
26. Song YS, Koo BK, Cho NH, et al. Effect of low serum total bilirubin levels (≤ 0.32 mg/dl) on risk of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2014;114:1695-700. doi:10.1016/j.amjcard.2014.08.043.
27. Gorbunova OE, Panova TN, Chernysheva EN. Bilirubin metabolism, blood lipid spectrum and antioxidant status in men with coronary heart disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2014;6(148):15-9. (In Russ.) Горбунова О.Е., Панова Т.Н., Чернышева Е.Н. Обмен билирубина, липидный спектр крови и антиоксидантный статус у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2014;6(148):15-9. doi:10.25207/1608-6228-2014-6-15-19.
28. Oz F, Cizgici AY, Kaya MG, et al. Low bilirubin levels are associated with coronary slow flow phenomenon. *Kardiol. Pol.* 2015;73(1):40-5. doi:10.5603/KP.a2014.0117.
29. Erdogan T, Çiçek Y, Kocaman SA, et al. Increased serum bilirubin level is related to good collateral development in patients with chronic total coronary occlusion. *Intern. Med.* 2012;51(3):249-55. doi:10.2169/internalmedicine.51.6417.
30. Acet H, Ertuş F, Akil MA, et al. A novel predictor of infarct-related artery patency before percutaneous intervention and in-hospital outcomes for ST-segment elevation myocardial infarction patients: serum bilirubin level. *Postępy Kardiol. Interwencyjne* 2014;10(2):91-7. doi:10.5114/pwki.2014.43513.
31. Cetin M, Durakoglugil ME, Erdogan T, et al. The effect of bilirubin on long-term mortality in patients with chronic total coronary occlusion. *Bratisl. Lek. Listy.* 2019;120(11):860-3. doi:10.4149/BLL_2019_143.
32. Lind L, Zanetti D, Höglman M, et al. Commonly used clinical chemistry tests as mortality predictors: Results from two large cohort studies. Published online, *PloS. One.* 2020;15(11):e0241558. doi:10.1371/journal.pone.0241558.
33. Tang C, Qian H, Wang D, et al. Prognostic Value of Serum Total Bilirubin after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome. Published online, *Biomed. Res. Int.* 2019;28:e5243589. doi:10.1155/2019/5243589.
34. Zhao X, Wang Y, Liu C, et al. Prognostic Value of Total Bilirubin in Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. Published online, *Front. Cardiovasc. Med.* 2020;7:e615254. doi:10.3389/fcvm.2020.615254.



Role of renal denervation in the treatment of arterial hypertension: a review

Orekhov A. Yu., Karazhanova L. K.

Regardless of the fact that arterial hypertension is the focus of modern cardiology, resistance to therapy is still an important public health problem with adverse medical, social, and economic consequences. Aim of study: systematizing the available results of studies of the effectiveness of renal denervation in the treatment of patients with resistant AH. Search within databases (PubMed, Cochrane Library) was performed for randomized controlled studies of second-generation catheter-assisted renal denervation and sham-controlled studies. We have used PRISMA protocol for preparing our paper. The neutral results of the SYMPLICITY HTN-3 study significantly weakened the interest of practical cardiology in this procedure, however recently published data from the EnligHTNed IDE, SPYRAL HTN OFF MED, and SPYRAL HTN-ON MED studies confirmed the effectiveness and safety of the technique. As the result the second-generation catheters (multielectrode catheters) used for renal denervation confirmed the effectiveness and safety of the procedure, and also expanded the technique usage beyond resistant hypertension. However, the question of the reliability of long-term effects of the procedure still remains, as well as establishing mechanisms to identify predictors of planned intervention responsiveness.

Keywords: renal denervation, device-based therapy, hypertension, sympathetic nervous system, resistant.

Relationships and Activities: none.

Non-profit Joint-stock Company "Semey Medical University", Semey, Republic of Kazakhstan.

Orekhov A. Yu.* ORCID: 0000-0001-7201-1399, Karazhanova L. K. ORCID: 0000-0001-6664-3293.

*Corresponding author: orekhov-andrei@list.ru

AH — arterial hypertension, BP — blood pressure, CI — confidence interval, SBP — systolic blood pressure.

Received: 29.04.2021

Revision Received: 07.06.2021

Accepted: 07.06.2021



For citation: Orekhov A.Yu., Karazhanova L.K. Role of renal denervation in the treatment of arterial hypertension: a review. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4497. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4497

Роль почечной денервации в лечении артериальной гипертензии

Орехов А. Ю., Каражанова Л. К.

Несмотря на то, что артериальной гипертензии (АГ) уделяется много внимания в современной кардиологии, резистентность к медикаментозной терапии по-прежнему остается важной проблемой общественного здравоохранения, сопряженной с неблагоприятными медицинскими, социальными и экономическими последствиями. Цель: систематизировать результаты исследований по эффективности денервации почечных артерий в лечении пациентов с резистентной АГ. В ходе работы осуществлялся поиск рандомизированных контролируемых испытаний (PubMed, Кокрановская библиотека) и плацебо-контролируемых исследований по ренальной денервации с помощью катетеров второго поколения. Мы использовали протокол PRISMA для подготовки статьи. Результаты исследования SYMPLICITY HTN-3, не показавшие преимуществ денервации почечных артерий, значительно ослабили интерес практической кардиологии к данной процедуре, однако недавно опубликованные данные исследований EnligHTNed IDE, SPYRAL HTN OFF MED и SPYRAL HTN-ON MED подтвердили эффективность и безопасность метода. В результате катетеры второго поколения, используемые для ренальной денервации, подтвердили эффективность и безопасность процедуры, а также показали возможность применения техники не только при резистентной АГ. Тем не менее, вопрос об эффективности процедуры в отдаленном периоде остается открытым. Кроме того, требуется дополнительное изучение и поиск предикторов ответа на лечение с помощью ренальной денервации.

Ключевые слова: денервация почечных артерий, терапия на основе устройств, артериальная гипертензия, симпатическая нервная система, резистентность.

Отношения и деятельность: нет.

Некоммерческое акционерное общество "Медицинский университет Семей", Семей, Республика Казахстан.

Орехов А. Ю.* — ассистент кафедры, докторант PhD, ORCID: 0000-0001-7201-1399, Каражанова Л. К. — д.м.н., профессор, ORCID: 0000-0001-6664-3293.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): orekhov-andrei@list.ru

Рукопись получена 29.04.2021

Рецензия получена 07.06.2021

Принята к публикации 07.06.2021

Для цитирования: Орехов А. Ю., Каражанова Л. К. Роль почечной денервации в лечении артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4497. doi:10.15829/1560-4071-2021-4497

Arterial hypertension is one of the most pressing challenges of modern cardiovascular medicine, as well as the main modifiable cause of cardiovascular mortality worldwide. Currently, there is a large scientific base in understanding the pathophysiology and clinical significance of conditions associated with increased blood pressure (BP). Significant progress has also been

made in expanding the evidence showing that a decrease in BP is accompanied by a significant reduction in premature morbidity and mortality. A large number of available and highly effective methods of correcting arterial hypertension (AH) does exist, including non-pharmacological methods of treatment, an arsenal of drugs that reduce not only the level of BP, but also have

a wide range of pleiotropic effects. Nevertheless, the control of BP remains quite low in developed countries and even more so in developing countries [1].

A contributor to the lack of achieving the target BP is resistant AH, which means the inability to achieve the target values of systolic BP or diastolic BP, despite the recommended treatment strategy, i.e., lifestyle modification and the use of optimal or maximum tolerated doses of three or more drugs, including a diuretic [1]. The prevalence of truly resistant AH is about 12–15% [2], while taking into account the study's results (SPRINT) [3] and the revised target values of BP in the recently published American and European recommendations, an increase in the number of patients with uncontrolled AH is expected.

Numerous causes of the phenomenon of resistance are considered in the literature. Normally, risk factors for developing hypertension resistant to drug therapy include age, female gender, higher baseline systolic BP, obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome, left ventricular hypertrophy, as well as increased salt and alcohol consumption and low level of education [2]. As the research results show, the high activity of the sympathetic nervous system is of great importance in the pathophysiology of resistance. Increased activity of the sympathetic nerves plays a crucial role in the development of AH. It has been found that activation of efferent renal nerves can cause delayed sodium excretion, decreased renal blood flow, and activation of the renin-angiotensin-aldosterone system. Moreover, afferent sympathetic nerve fibers have been shown to increase the sympathetic tone of the entire body [4].

The technique of sympathetic denervation of the renal arteries, proposed in 2003 by H. Levin and M. Gelfand, nowadays can serve as an additional, and sometimes alternative, method of treating hypertension [5]. The absolute safety of the procedure is no longer in doubt; however, the effectiveness of the method has been the subject of discussion more than once.

Thus, the aim of this work was to systematize the available results of studies on the effectiveness of sympathetic denervation of the renal arteries in the treatment of patients with resistant hypertension.

A new chapter in sympathetic denervation of the renal arteries

The results of the first and certainly significant studies of Symplicity HTN-1 [6] and Symplicity HTN-2 [7] were of great importance in determining the role of sympathetic denervation of the renal arteries in the treatment of resistant hypertension; the data obtained facilitated the interest in studying the role of the sympathetic nervous system in the genesis of resistance, and also put catheter technologies as one of the most promising treatment methods. Open studies of Symplicity HTN-1 and Symplicity HTN-2 evaluated the effect of

monoelectrode radiofrequency denervation of the renal arteries, showed a significant influence in reducing office BP in patients with resistant AH, in addition, the procedure was absolutely safe, no significant adverse events were detected, including a decrease in kidney function. In view of this, the results of Symplicity HTN-3, a prospective, randomized, Charm — controlled study, were unexpected [8]. The results of this study did not show a significant advantage in reducing office BP in patients after renal denervation in comparison with a fictitious procedure. As a result, there was a significant decrease in interest, both in the scientific and practical environment, in this procedure. However, even in this study, the absolute safety of renal denervation was shown.

For a long time, the possible reasons for this result have been discussed in the literature. The analysis of confounding factors conducted by Kandzari DE is curious [9]. So, according to the analysis, three critical issues are important: during this series of studies, mono electrode radiofrequency catheters were used, procedures were performed mainly in the proximal parts of the renal arteries, the group included patients with severe resistant AH with severe vascular wall disorders, as well as low patient adherence in terms of pharmacotherapy. Thus, the authors propose to take into account the following factors in future planned studies and routine clinical practice (with changes):

1. Procedure: Distal intervention shows greater effect and possibly additional impact;
2. Population: respondents of renal denervation may be patients with pronounced BP variability;
3. Patients: Adherence to therapy is a key factor; the procedure should be considered not only in patients with resistant AH.

In support of this, the results of histological studies have shown that in some cases, the renal arteries do not have true sympathetic plexuses at the level of the proximal segments, in addition, it is shown that it is in the distal segment that a closer contact with the artery wall is revealed [10]. According to this, a greater number of ablation points and their localization in the distal segments is associated with a higher efficiency of the procedure.

Further understanding of the features of sympathetic regulation of renal hemodynamics led to the creation of a second generation of catheters — multielectrode catheters. As a result of studies using these modifications of catheters, reliable evidence of the effectiveness and safety of renal denervation was obtained.

One of these studies was EnligHTN™ Renal Denervation System [11], the first prospective multicenter non-randomized trial involving 39 patients with resistant hypertension, which examined the effectiveness of generation 2 catheters. It is important to note that the study evaluated the long-term effect of the procedure — the duration of follow-up was 24 months. As a result, it was

Table 1

Key features of some studies (revised, Lucas Lauder, 2019) [19]

FEATURE	SYMPPLICITY HTN-3	SPYRAL HTN-OFF MED	EnlighTned IDE
Centers	The USA	The USA, Europe, Japan, Australia	The USA
Procedure technique	Radiofrequency monoelectrode catheter	Radiofrequency monoelectrode catheter, Medtronic Vascular, Santa Rosa, CA, USA	Radiofrequency monoelectrode catheter, St. Jude Medical, St. Paul, MN, USA
Ablation site	Proximal segment	Proximal and distal segment	Proximal segment
Inclusion criteria (by BP), mm Hg	Office SBP ≥ 160 mm Hg, SBP by ABPM data ≥ 135 mm Hg	Office SBP ≥ 150 -179 mm Hg, SBP by ABPM data ≥ 140 -169 mm Hg	Office SBP ≥ 160 mm Hg
Experimental group	Sham-control	Sham-control	None
Antihypertensive therapy	Standard therapy	No medication intake	Standard therapy
Primary endpoint	Office BP	ABPM	Office BP
Degree of BP reduction compared to control	-2/39 mm Hg (95% CI -6.89 to 2/12, p=0/26)	-3.9 mm Hg (95% CI -6.2 to -1.6, p=0.0005)	-

Note: ABPM — ambulatory blood pressure monitoring, BP — blood pressure, CI — confidence interval, SBP — systolic blood pressure.

possible to achieve a decrease in office BP in comparison with the initial one by 19/7, 26/9, 25/7, 23/7, 27/9 after 1, 3, 6, 12, 24 months, respectively ($p < 0.0001$).

The SPIRAL Pivotal series of studies used a spiral multielectrode catheter for renal denervation. The results of SPYRAL HTN-OFF MED are interesting [12], a randomized, sham-controlled trial that included patients who either had not previously received therapy, or patients after 4 weeks of discontinuation of antihypertensive drugs, to confirm the effectiveness of renal denervation in reducing blood pressure. The study included 2 groups of patients randomized in a 1:1 ratio — the renal denervation group ($n=166$) and the sham procedure group ($n=165$). As a result, a significant reduction in blood pressure was achieved; thus, the difference in treatment between the two groups for 24-hour systolic blood pressure (SBP) was -3.9 mm Hg (95% confidence interval (CI) from -6.2 to -1.6), for office SBP the difference was -6.5 mm Hg (from -9.6 to -3.5). At the same time, again, the safety of the procedure was shown, no serious complications associated with the device or procedure were identified.

Thus, this study raises a legitimate question — whether renal denervation is an alternative to antihypertensive therapy. The peculiarity of SPYRAL HTN-OFF MED is precisely in the absence of pharmacological treatment, respectively, we consider not only the population of patients with truly resistant AH. Pseudo-resistance to treatment, namely, the lack of an adequate level of adherence to treatment, may become a new indication for this procedure. The literature discusses possible future scenarios for the use of renal denervation as a procedure that not only reduces the number of drugs taken [13], but also as an alternative to pharmacological therapy in general.

Another study, SPYRAL HTN-ON MED [14], evaluated the effectiveness of renal denervation with spiral catheters against the background of ongoing antihypertensive therapy. According to the preliminary analysis

of 80 patients, there was a significant decrease in the average SBP and diastolic BP in the renal denervation group: the average daily SBP -7.0 mm Hg (95% CI -12.0-2.1; $p=0.0059$), the average diastolic BP -4.3 mm Hg (95% CI -7.8-0.8; $p=0.0174$).

Thus, the use of second-generation catheters shows a reliable effect according to sham studies; the proven absolute safety of the renal denervation procedure is important (Table 1).

Sympathetic denervation of the renal arteries: expanding the horizons

Nowadays, it is almost obvious that renal denervation is an effective and safe method of controlling blood pressure, however the literature is actively discussing 4 main issues of widespread use of the procedure, namely: 1) How does it work?; 2) Who to treat?; 3) How to treat?; 4) How long does effect last? [15].

It is crucial to determine the name of the “Perfect” patient for sympathetic denervation of the renal arteries; the search for predictors of the response to therapy remains open. According to one of the largest guidelines on renal denervation [5], most likely the procedure cannot have a class-effect, a positive result can be achieved in a certain number of patients. So, today, difficult-to-control (and not always resistant) AH is still a priority, especially given the rather low level of adherence to therapy, which, according to one of the meta-analyses, is 59% [16]. In addition, renal denervation may be recommended in high- and very high-risk patients with any severity of AH, especially in the presence of hypertension-mediated organ damage or severe concomitant diseases (Table 2).

Unfortunately, the data available today do not allow us to verify with high accuracy the respondent patients for the procedure of renal denervation. The available potential predictors have a rather low level of reproducibility of the results in real practice [5]. However, the

Table 2

Current and potential candidate hypertensive populations for renal denervation therapy (out of 5, revised)

Patient group	Pro	Con
Current candidates		
Difficult-to-control hypertensive patients (with office SBP between 140 and 170 mm Hg or diastolic BP between 90 and 109 mm Hg)	Current target population Solid evidence base	Narrow group
Potential candidates		
CAD patients, especially patients undergoing PCI	Very high-risk patients Low rates of BP control in daily care	Prolonged procedure (PCI + renal denervation)
White-coat hypertension on medications Masked	High-risk groups Large population	Untested therapy in this population Uncertain reproducibility of current data on risk Not well-recognized as candidates Need for renal denervation not proven
CHF with HTN	Pathogenetically justified Large number of patients Pilot studies exist	Not well-recognized as candidates
AF, in case of having indications for the radiofrequency ablation procedure	Very high-risk patients Low rates of BP control in daily care Pilot studies exist	Prolonged procedure Not proven for this patient's category

Note: AF — atrial fibrillation, BP — blood pressure, CAD — coronary artery disease, CHF — chronic heart failure, HTN — hypertension, PCI — percutaneous coronary intervention, SBP — systolic blood pressure.

heart rate (HR), which reflects the degree of hyper-sympathicotonia, is the most reasonable marker of the clinical effectiveness of renal denervation [17]. Thus, in the previously mentioned study of SPYRAL HTN-OFF MED [12], a heart rate exceeding the median (73.5 beats per minute) showed a significant predictive role in reducing the average daily Systolic BP, daily diastolic BP, and office sBP [18].

Conclusion

Despite the attitude towards renal denervation after the publication of the results of the SYMPPLICITY HTN-3 study, the procedure is currently experiencing a kind of renaissance. Positive data obtained in a series of studies (EnligHTNed IDE, SPYRAL HTN OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED) using a new generation of catheters — multispiral catheters — proved the

effectiveness and confirmed the safety of the procedure. However, skepticism remains in the clinical sphere, in particular due to the presence of unresolved issues, including limited data on the long-term effectiveness of the procedure, the assessment of the impact of renal denervation on organ damage mediated by hypertension, and most importantly, the identification of patients with the highest probability of responding to the procedure of renal denervation based on a reliable and reproducible selection method. In this paper, the authors tried to summarize the available data on the effectiveness and safety of the procedure, as well as to show possible prospects for using the procedure of sympathetic denervation of the renal arteries outside the framework of resistant arterial hypertension.

Relationships and Activities: none.

References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, et al. Resistant hypertension: Detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2018;72:53-90. doi:10.1161/HYP.0000000000000084.
- SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939. Erratum in: *N Engl J Med*. 2017;377(25):2506.
- Johns EJ, Kopp UC, DiBona GF. Neural control of renal function. *Compr Physiol* 2011;1(2):731-67. doi:10.1152/physrev.1997.77.1.75.
- Mahfoud F, Azizi M, Ewen S, et al. Proceedings from the 3rd European Clinical Consensus Conference for clinical trials in device-based hypertension therapies. *Eur Heart J*. 2020;41(16):1588-99. doi:10.1093/eurheartj/ehaa121.
- Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009;373(9671):1275-81. doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3.
- Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9756):1903-9. doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1393-401. doi:10.1056/NEJMoa1402670.
- Kandzari DE, Mahfoud F, Bhatt DL, et al. Confounding factors in renal denervation trials: Revisiting old and identifying new challenges in trial design of device therapies for hypertension. *Hypertension*. 2020;76(5):1410-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15745.
- Garcia-Touchard A, Maranillo E, Momepo B, et al. Microdissection of the human renal nervous system: Implications for performing renal denervation procedures. *Hypertension*. 2020;76(4):1240-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15106.
- Worthley SG, Wilkins GT, Webster MW, et al. Safety and performance of the second generation EnligHTNTM Renal Denervation System in patients with drug-resistant, uncontrolled hypertension. *N Engl J Med*. 2017;373(22):2103-16. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2017.04.022.

12. Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al. Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10234):1444-51. doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7.
13. Weber MA, Mahfoud F, Schmieder RE, et al. Renal Denervation for Treating Hypertension: Current Scientific and Clinical Evidence. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):1095-105. doi:10.1016/j.jcin.2019.02.050.
14. Kandzari DE, Böhm M, Mahfoud F, et al. Effect of renal denervation on blood pressure in the presence of antihypertensive drugs: 6-month efficacy and safety results from the SPYRAL HTN-ON MED proof-of-concept randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10137):2346-55. doi:10.1016/S0140-6736(18)30951-6.
15. Lurz P, Fengler K. Renal Sympathetic Denervation: Sparks of Hope With Some Uncertainties. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(12):1106-8. doi:10.1016/j.jcin.2019.03.028.
16. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8. doi:10.1093/eurheartj/ehy295.
17. Kjeldsen SE, Esler MD. Take a blood pressure pill or undergo renal denervation? *Lancet*. 2018;391(10137):2298-300. doi:10.1016/S0140-6736(18)31126-7.
18. Böhm M, Mahfoud F, Townsend RR, et al. Ambulatory heart rate reduction after catheter-based renal denervation in hypertensive patients not receiving anti-hypertensive medications: Data from SPYRAL HTN-OFF MED, a randomized, sham-controlled, proof-of-concept trial. *Eur Heart J*. 2019;40(9):743-51. doi:10.1093/eurheartj/ehy871.
19. Lauder L, Wolf MA, Scholz SS, et al. Renal Denervation: Is It Ready for Prime Time? *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(8):1-8. doi:10.1007/s11886-019-1164-2.

Александр Васильевич Туеву — 90 лет

31 августа исполнилось 90 лет заслуженному деятелю науки Российской Федерации, академику РАЕН, доктору медицинских наук, профессору кафедры госпитальной терапии и кардиологии Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е. А. Вагнера Александру Васильевичу Туеву. Его педагогический стаж в университете — 62 года! Его жизнь, посвящённая медицине, — яркий пример для всех, кто делает первые шаги в профессии.

Александр Васильевич родился в деревне Комино Кировской области. Окончил семилетнюю школу, потом с отличием — фельдшерское отделение фельдшерско-акушерской школы. В 1950г поступил на специальность “Лечебное дело” в Молотовский медицинский институт, который также окончил с отличием. Был зачислен в клиническую ординатуру по терапии. По её окончании с 1959г неизменно работает в Пермском государственном медицинском университете (ПГМУ). Прошёл путь от ассистента до заведующего одной из самых больших и авторитетных кафедр вуза — госпитальной терапии, работал деканом лечебного факультета.

Послужной список А. В. Туева невелик: 1956-1958гг — клиническая ординатура (Пермский медицинский институт (ПГМИ)); 1959-1968гг — ассистент госпитальной терапии ПГМИ, 1969-1971гг — доцент кафедры госпитальной терапии ПГМИ; 1972-1976гг — заведующий кафедрой терапии стоматологического факультета ПГМИ; с 1977г по апрель 2017г — зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ, с 01.05.2017 — по настоящее время — профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии.

Сегодня Александр Васильевич Туев — известный в стране учёный кардиолог-терапевт. Основное научное направление его исследований и созданного им коллектива кафедры и клиники — клиническая кардиология, а в последние 15 лет к нему добавилось направление — коморбидные состояния в клинике внутренних болезней. Он — автор более 700 печатных работ, в т.ч. 42 монографий, в которых отражён ряд новых данных о причинах, механизмах развития основных сердечно-сосудистых заболеваний. Разработаны методы их раннего выявления, диагностики, лечения и профилактики. Его статьи публикуются в журналах, входящих в базы РИНЦ, перечень ВАК, международную информационно-аналитическую систему научного цитирования SCOPUS и Web of Science. Показатели его публикационной активности одни из самых высоких в вузе. Все печатные работы наряду с серьёзным вкладом в науку имеют большую практическую значимость для повышения профессиональной подготовки врачей. Многие исследования Александра Васильевича Туева приори-



тетны. Он — автор 10 свидетельств и 50 патентов на изобретения.

Александром Васильевичем создана самая крупная в Пермском крае научная школа кардиологов-терапевтов. Им подготовлено 107 кандидатов и 29 докторов медицинских наук. Его ученики возглавляют все 9 терапевтических кафедр ПГМУ и ряд кафедр других вузов РФ (г. Москва, г. Киров, г. Нижний Новгород), работают практическими врачами, в т.ч. и за рубежом, стали ведущими учеными нашей страны, блестящими педагогами, многие из них уже создали и самостоятельно развивают свои научные школы, свои приоритетные научно-практические направления.

Велик вклад учёного в практическое здравоохранение. В 80-90-е годы, будучи депутатом трёх созывов Пермского городского совета народных депутатов и возглавляя комиссию по здравоохранению, он оказывал существенное влияние на развитие здравоохранения Перми, особенно специализированной кардиологической службы. Так, созданная и научно обоснованная четырёхэтапная система оказания помощи больным инфарктом миокарда позволила на 40% снизить выход на инвалидность, возвращать к труду 90% больных. По инициативе Александра Васильевича Туева в Перми одним из первых в стране был создан амбулаторный кардиологический центр, который стал прообразом кардиологического диспансера.

Он стал пионером внедрения в клиническую практику антиоксидантов в лечении нарушений ритма сердца. Разработанный с его участием способ

“Субплевральной новокаиновой блокады” нашёл широкое применение в купировании болевого синдрома при остром инфаркте миокарда и тяжёлой стенокардии на территории всей страны. Приоритетны результаты научных исследований Александра Васильевича Туева по кристаллооптической диагностике различных метаболических и иммунных нарушений при многих заболеваниях, защищённые 8 патентами.

Им разработаны и внедрены в практику ряд не медикаментозных методов лечения: электроаэрозоль-терапия, спелеотерапия, лазеропунктурная терапия, разгрузочно-диетическая терапия. На основе разработанной Александром Васильевичем методики лечения бронхиальной астмы микроклиматом калийных шахт совместно с инженерами Пермского края (г. Березники, г. Соликамск) создана, защищена патентом наземная спелеокамера из силвинитовых блоков, которая широко применяется в стране и за рубежом. При его участии разработаны, научно обоснованы и внедрены в практику основные методики лечения больных на курорте “Усть-Качка” (Пермский край). Александром Васильевичем Туевым написано и издано более 120 методических рекомендаций по диагностике и лечению различных заболеваний для практических врачей.

С 2005г Александр Васильевич является экспертом Всероссийского научного общества кардиологов. Он участвовал в подготовке десяти Российских национальных клинических рекомендаций для врачей РФ по диагностике и лечению артериальной гипертензии, стабильной стенокардии, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и кардиоваскулярной профилактике.

Являясь с 60-х годов бессменным председателем Пермских областных научных обществ терапевтов и кардиологов, а с 1993г — Президентом Ассоциации врачей терапевтического профиля Пермской области, он большое внимание уделял повышению квалификации врачей Пермского края через регулярную организацию и проведение школ, семинаров, научно-практических конференций. Он многократно организовывал и проводил в г. Перми общероссийские научные форумы, конгрессы, съезды, симпозиумы. В марте 2003г им был организован и проведен на высоком уровне I-й съезд кардиологов, а в октябре 2011г — I-й съезд терапевтов Приволжского и Уральского федеральных округов РФ.

Александр Васильевич многократно представлял Пермскую медицинскую науку и выступал с докладами на российских и международных научных форумах.

В настоящее время он — член Европейского общества кардиологов, член правлений Российских обществ терапевтов, кардиологов, специалистов по артериальной гипертензии, по атеросклерозу; председатель диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций (кардиология, педиатрия); член редколлегии ряда Российских научных медицинских журналов.

А. В. Туев удостоен многих почетных званий: “Почетный гражданин Пермской области (края)”, “Почетный кардиолог России”, “Почетный член Российского научного медицинского общества терапевтов”, “Почетный президент ассоциации врачей терапевтического профиля Пермского края” и др.

За большой вклад в науку и практическое здравоохранение, за подготовку научных кадров А. В. Туев награжден 5 орденами: из них три ордена государственных: “Орден Трудового Красного Знамени”, “Орден Дружбы”, “Орден Почета”; и два ордена — профессиональных: “Орден Е. М. Тареева”, “Орден В. И. Вернадского”, рядом медалей, знаков отличия и грамот. Он является лауреатом премии им. Г. Ф. Ланга Президиума Академии Медицинских наук РФ, лауреатом премии им. П. А. Ясницкого Администрации Пермской области, лауреатом премии Пермского края в области науки I степени, лауреатом Строгановской премии Пермского Землячества. В 2015г стал победителем Всероссийского конкурса “Лучший врач года” в “Специальной номинации” — лауреат этой престижной премии Минздрава России и награжден медицинским Оскаром — “Хрустальная богиня здоровья Гигиен”.

А. В. Туев внес неоценимый вклад в развитие терапии и кардиологии на Западном Урале, снискал признание, врачебный и научный авторитет не только в нашей стране, но и за рубежом и продолжает активно трудиться.

Для всех работающих с Александром Васильевичем Туевым он — не просто наставник, а Учитель с большой буквы! У него яркий талант собирать вокруг себя инициативную творческую команду, стимулировать движение вперед, на освоение субспециальностей, инновационных педагогических и лечебных приёмов. А большая человеческая мудрость, помноженная на душевную чуткость, делает его ещё и врачом душ, Наставником не только в профессии, но и в жизни!

Коллеги и ученики от всего сердца поздравляют Александра Васильевича с юбилеем!

Коллектив редакции, члены редакционной коллегии и редакционного совета Российского кардиологического журнала присоединяются к поздравлениям.



Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов

Драпкина О. М., Концевая А. В. от имени рабочей группы[#]

Раннее выявление лиц с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний является ключевым компонентом стратегии профилактики. Существующие шкалы риска имеют ряд ограничений: недостаточную точность для отдельного индивидуума или появление "остаточного риска". Существующие подходы к повышению точности прогнозирования риска включают использование биомаркеров. Многообещающим является тропонин I, доказавший свою прогностическую ценность у здоровых и бессимптомных лиц на популяционном уровне. Например, в исследовании BiomarCARE с участием 74 тыс. человек из 5 стран показана ассоциация повышенной концентрации тропонина I с частотой сердечно-сосудистых событий и общей смертностью. Сходные результаты получены на других когортах. Результаты моделирования свидетельствуют о потенциальной экономической целесообразности применения тропонина I с целью стратификации риска. Проведено первое пилотное российское исследование, которое позволило описать популяционное распределение уровней тропонина. Оно подтвердило прогностическую значимость биомаркера в отношении развития сердечно-сосудистых исходов у мужчин в российской популяции. Необходимы дальнейшие исследования на крупных когортах для уточнения результатов пилотного проекта.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, тропонин I, сердечно-сосудистый риск, стратификация риска.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании Abbott.

#Рабочая группа: Арутюнов Г.П., Вавилова Т.В., Езов М.В., Конради А.О., Арутюнов А.Г., Балас А.Н., Бекбосынова М.С., Беркинбаев С.Ф., Давлетов К.К., Джунусбекова Г.А., Касим Л.

Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4453-8430, Концевая А.В.* — д.м.н., зам. директора по научной и аналитической работе, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2062-1536.

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

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ЭССЕ-РФ — Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации, сТп — сердечный тропонин, hs-Тп — высокочувствительный тропонин, Тп — тропонин.

Рукопись получена 16.09.2021

Принята к публикации 22.09.2021



Для цитирования: Драпкина О.М., Концевая А.В. от имени рабочей группы. Новые возможности биомаркеров в стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний. Заключение Совета экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4700. doi:10.15829/1560-4071-2021-4700

New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board

Drapkina O. M., Kontsevaya A. V. on behalf of the working group[#]

Early detection of people with a high-risk of developing cardiovascular diseases is a key point of the prevention strategy. The existing risk scales have a number of limitations: insufficient accuracy for an individual or the appearance of a "residual risk". Existing approaches to improving the accuracy of risk prediction include the use of biomarkers. Troponin I is promising, which has proven its prognostic value in healthy and asymptomatic individuals at the population level. For example, the BiomarCARE study with the participation of 74 thousand people from 5 countries showed an association of increased troponin I concentration and the frequency of cardiovascular events and overall mortality. Similar results were obtained in other cohorts. The simulation results indicate the potential economic feasibility of using troponin I for the purpose of risk stratification.

The first pilot Russian study was conducted, which made it possible to describe the population distribution of troponin levels. It confirmed the prognostic significance of the biomarker in relation to the development of cardiovascular outcomes in men in the Russian population. Further studies on large cohorts are needed to clarify the results of the pilot project.

Keywords: cardiovascular diseases, biomarkers, troponin I, cardiovascular risk, risk stratification.

Relationships and Activities. Resolution have prepared with the support of Abbott.

#Working group: Arutyunov G. P., Vavilova T. V., Yezhov M. V., Konradi A. O., Arutyunov A. G., Balas A. N., Bekbosynova M. S., Berkinbayev S. F., Davletov K. K., Dzhunusbekova G. A., Kasim L.

Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430, Kontsevaya A. V.* ORCID: 0000-0003-2062-1536.

*Corresponding author:
koncanna@yandex.ru

Received: 16.09.2021 **Accepted:** 22.09.2021

For citation: Drapkina O. M., Kontsevaya A. V. on behalf of the working group. New opportunities for biomarkers in cardiovascular risk stratification. Resolution of Advisory board. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4700. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4700

Несмотря на значительные достижения современной медицины и увеличение продолжительности жизни, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смерти во всем мире. Большое количество исследований свидетельствует о роли первичной профилактики в сокращении бремени ССЗ и увеличении продолжительности “здоровой жизни”. Первичная профилактика включает популяционную, основной задачей которой является стимулирование здорового образа жизни на уровне населения страны, региона или муниципалитета за счет комплекса мер, основанных на межсекторальном взаимодействии, и индивидуальную профилактику на уровне системы здравоохранения. Индивидуальная профилактика базируется на двух основных фундаментальных действиях: точной стратификации сердечно-сосудистого риска (ССР) и оптимальных вмешательствах с доказанным эффектом, которые включают немедикаментозную коррекцию факторов риска (ФР) и медикаментозную терапию [1, 2].

Одной из основных задач индивидуальной первичной профилактики является раннее выявление лиц с высоким ССР. Инструментами прогнозирования являются шкалы риска и таблицы стратификации риска, в которые, как правило, включены традиционные ФР ССЗ, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение и гиперхолестеринемия, и которые предназначены для применения у условно здоровых людей. Примерами таких шкал являются Фрамингемская шкала [3], SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [4], Q2-Risk [5] и др. В 2021г опубликована новая шкала SCORE2, которая включает не только фатальные сердечно-сосудистые события, но и нефатальные осложнения [6]. Шкала SCORE2 включает те же ФР, что и базовая шкала SCORE, за исключением холестерина: общий холестерин заменен на холестерин не-липопротеидов высокой плотности. Шкала SCORE2 построена на новых данных и, безусловно, будет точнее стратифицировать риск по сравнению с предыдущей версией, но вряд ли решит все проблемы, связанные со стратификацией риска. Шкалы риска прогнозируют риск для популяции в целом, но не всегда достаточно точно для отдельного индивидуума. Так, в Американском исследовании показано, что острый коронарный синдром в 74,9% развивается у лиц, имеющих низкий ССР (<10% по Фрамингемской шкале оценки риска), и в 12,7% у имеющих промежуточный риск (10-20%) [7].

Существует понятие так называемого “остаточного риска”, обусловленного иными ФР и выражающегося в развитии сердечно-сосудистых событий у лиц, достигающих целевых параметров ФР, например, липидов, в рамках клинических исследований [8]. Предполагаемыми механизмами остаточного риска могут быть воспалительный, тромботический и ме-

таболический [9]. Для каждого механизма идет поиск биомаркеров, таких как С-реактивный белок для воспаления.

Ряд специфических сердечно-сосудистых маркеров, включая сердечно-сосудистые тропонины (Тn), ассоциированы с риском развития сердечно-сосудистых событий и могут способствовать более точной стратификации риска [10, 11]. Сердечно-сосудистые Тn являются структурными белками, которые обнаруживают в основном в миофибриллах и кардиомиоцитах. В миокарде обнаруживают три вида Тn: ТnI, ТnT и ТnC. Если последний обнаруживают и в скелетных мышцах, то первые два ТnI и ТnT специфичны для кардиомиоцитов. Сегодня новые технологии позволяют проводить точное измерение низких концентраций циркулирующих Тn, которые могут напрямую отражать различные патофизиологические процессы, включая апоптоз и некроз кардиомиоцитов [12].

Вопрос использования биомаркеров, таких как Тn, для стратификации ССР активно обсуждается в последнее время [13]. ТnI отвечает основным требованиям к биомаркерам и определяется у большей части асимптомных и здоровых лиц. Требования к биомаркеру, применимому как скрининговый инструмент, которым удовлетворяет ТnI, следующие: кардиоспецифичность, прогностическая ценность, изменение в зависимости от уровня ССР, динамика уровня на фоне вмешательств, доказательная ценность, экономическая эффективность [11].

Возможность применения высокочувствительных методов определения низких концентраций сердечного Тn (сТn) в популяции и у бессимптомных лиц позволила высказать гипотезу о том, что этот биомаркер может рассматриваться в качестве компонента оценки ССР, способного уточнить его уровень и стать одним из элементов персонализированной медицины.

ТnI: связь с сердечно-сосудистыми исходами

В крупных исследованиях, проведенных в общей популяции, продемонстрирована ассоциация уровня сТnI с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Так, в крупнейшем исследовании BiomarCaRE, в котором приняли участие >74 тыс. участников из 5 стран (период наблюдения 13,8 лет), показано, что у лиц из пятого квинтиля (наиболее высокие уровни) ТnI по сравнению с лицами с первого квинтиля риск смерти от сердечно-сосудистых событий был выше на 160%, риск первого сердечно-сосудистого события — выше на 92%, а риск общей смертности — выше на 63% [14].

В исследованиях (HUNT, n=9005, наблюдение 13,9 лет) уровень ТnI ассоциировался с риском фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [15], включая сердечно-сосудистую смерть, ин-

фаркт миокарда (ИМ) и госпитализацию по поводу сердечной недостаточности.

В шотландском исследовании WOSCOP с 3 тыс. участников и применением статинов (правастатин) показано, что исходный уровень Tn был независимым предиктором развития ИМ или смерти от сердечно-сосудистых причин. Лечение пациентов с повышенным уровнем липопротеидов низкой плотности правастатином сопровождалось 13-процентным снижением уровня высокочувствительного TnI (hs-TnI) в течение года [16].

В исследовании PEGASUS-TIMI уровни TnI использовали для реклассификации риска и определения тактики лечения у пациентов очень высокого риска [17]. Среди 8635 пациентов в этом исследовании когорты, пациенты с атеросклеротическим поражением коронарных артерий низкого риска и уровнем hs-TnI, превышающим 6 нг/л, имели такую же частоту сердечно-сосудистых событий, как и пациенты, классифицированные как пациенты очень высокого риска с атеросклеротическим поражением коронарных артерий. Аналогично, у пациентов с атеросклеротическим поражением очень высокого риска и неопределяемым уровнем hs-TnI частота событий была сопоставима с таковой у пациентов, классифицированных как пациенты с атеросклеротическим поражением коронарных артерий более низкого риска. Tn позволил реклассифицировать 11,9% пациентов в более подходящую группу риска (1 из 11 пациентов с очень высоким риском и 1 из 4 с низким риском).

В метаанализе 28 когортных исследований подтверждена ассоциация между hs-TnI и риском развития сердечно-сосудистых осложнений. У лиц с наибольшим терцилем уровня TnI риск развития ССЗ составил 1,43 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,31-1,56), смерти от ССЗ 1,67 (95% ДИ 1,50-1,86), развития ишемической болезни сердца 1,59 (95% ДИ 1,38-1,83) и развития инсульта 1,35 (95% ДИ 1,23-1,48) по сравнению с наименьшей [18].

TnI. Экономические аргументы для стратификации риска

С точки зрения экономики здравоохранения, вторичный анализ BiomarCaRE [19] среди 47796 человек, проводившийся в течение 10 лет, показал, что добавление hs-TnI в ESC-SCORE привело бы к 48-процентному относительному снижению ССЗ, что выражалось в предупреждении 17 сердечно-сосудистых событий (ИМ/инсульт), 6 смертельных исходов и 107 сохраненных лет на 1 тыс. обследованных людей.

Проведено моделирование экономической эффективности применения TnI с целью оценки ССР в общей популяции в странах с низким ССР (Германия) и высоким ССР (Казахстан) [20]. Скрининг и эф-

фективная профилактика позволили бы снизить количество сердечно-сосудистых событий на 5,1 и 5,0 на 1 тыс. человек за 10 лет в Казахстане и Германии. В Казахстане эта стратегия приводила к экономии затрат, т.к. дополнительные затраты на проведение оценки риска с применением TnI были ниже, чем экономия затрат системы здравоохранения и экономический эффект за счет предотвращенной смертности. В Германии эта стратегия оказалась экономически целесообразной, т.к. затраты на год сохраненной качественной жизни составили \$6755, что существенно ниже порога “готовности платить” для этой страны (\$27 тыс.).

Пилотное российское исследование прогностической роли TnI

В Российской Федерации (РФ) совместно с Abbott Diagnostics проведено исследование по оценке значимости ряда биомаркеров в прогнозировании риска сердечно-сосудистых исходов у мужчин и женщин трудоспособного возраста. Исследование включало два этапа:

- оценку уровня TnI в популяционной выборке одного из регионов РФ, сформированной и обследованной в рамках исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), и анализ ассоциации уровней Tn с вероятностью развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 6 лет проспективного наблюдения в этом регионе;

- исследование случай-контроль с сердечно-сосудистыми конечными точками по данным проспективной части исследования ЭССЕ-РФ.

Результаты первого этапа исследования частично опубликованы [21]. Показана асимметричность распределения сTnI на выборке населения вологодского региона. Медиана уровня сTnI в выборке составила 1,5 пг/мл (95% ДИ 0,80-2,50), высокий уровень Tn выявлен у мужчин в возрасте 45-54 лет. У мужчин молодого возраста уровни Tn выше, чем у женщин этой же возрастной группы. Однако с возрастом сTnI у женщин растет быстрее — на 5,9% в год, тогда как у мужчин — только на 2,6%. Различия в уровне сTnI у мужчин и женщин нивелируются к 72 годам. По данным многофакторной модели с уровнем Tn достоверно ассоциированы возраст, ожирение, артериальная гипертензия, повышенные уровни холестерина липопротеидов низкой плотности и мозгового натрийуретического пептида. При сопоставлении уровней TnI, рекомендованных для стратификации риска, с уровнями риска по шкале SCORE выявлено следующее. У 25% мужчин и 37% женщин с повышенным уровнем сTnI риск по шкале SCORE оказался низким или умеренным, что позволило сделать вывод о недостаточной точности шкалы SCORE в от-

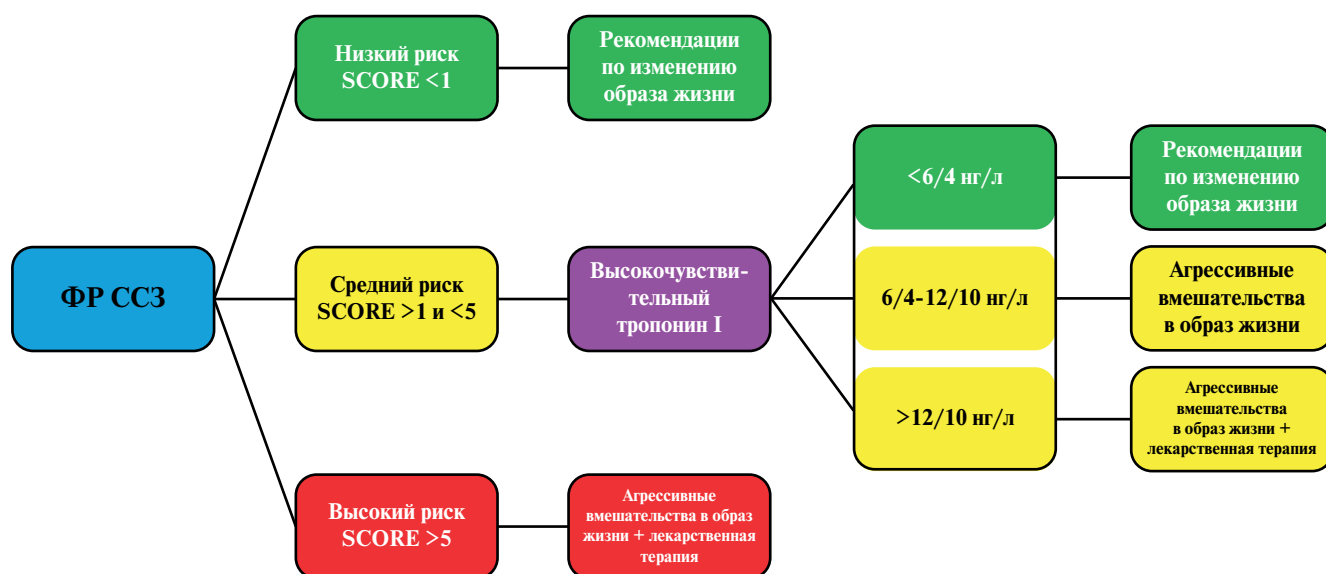


Рис. 1. Предполагаемая стратегия стратификации ССР для населения в целом, основанная на установленных ФР и инструментах с добавлением hs-TnI (адаптировано из [11]).

Сокращения: ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска.

ношении этой категории лиц и возможности реклассификации риска на основании уровней Tn.

Часть результатов первого этапа будет опубликована в статье, которая в настоящее время находится в печати [22]. У мужчин выявлена тенденция к реклассификации промежуточного риска, когда количество жестких сердечно-сосудистых конечных точек (смерть от ССЗ и нефатальный ИМ) было выше у лиц с повышенным уровнем TnI. При оценке реклассификации риска с использованием модели Кокса с NRI_{survival} для анализа выживаемости показано, что cTnI в модели значимо улучшает классификацию риска жестких конечных точек у мужчин. При сравнении вероятности наступления комбинированной конечной точки (смерть от ССЗ, ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения, коронарная реваскуляризация) получено достоверное различие между тремя квинтилями с низкими значениями и двумя квинтилями с высокими уровнями TnI.

Таким образом, результаты первого пилотного исследования свидетельствуют о том, что точность определения риска по SCORE в российской популяции была недостаточна, и часть выборки должна быть реклассифицирована. Это относится к мужчинам, у которых показан достоверный рост вероятности развития как жесткой, так и комбинированной конечной точки в группах умеренного, высокого и очень высокого риска по шкале SCORE по мере роста уровня cTnI. Кроме того, вероятность развития сердечно-сосудистого события наступала при более низких уровнях Tn по сравнению с отрезными точками европейских исследований. Для нашего населения верхний квинтиль соответствует уровню cTnI

3,5/2,1 пг/мл, при котором выявлена связь с сердечно-сосудистыми конечными точками. У женщин такой ассоциации выявлено не было, что могло быть обусловлено относительно малым сроком наблюдения и, соответственно, малой частотой развития конечных точек у женщин трудоспособного возраста. Ограничения исследования (малый срок наблюдения и малое количество конечных точек среди лиц трудоспособного возраста) все же позволили получить достоверные результаты об ассоциации уровня Tn с вероятностью развития сердечно-сосудистых осложнений, которые, тем не менее, являются предварительными и требуют уточнения на большем объеме участников популяционных исследований.

Второй этап исследования “случай-контроль” включает оценку прогностической значимости уровней hs-TnI у лиц с сердечно-сосудистыми исходами по сравнению с сопоставимой контрольной группой, в т.ч. в сравнении с другими сердечно-сосудистыми биомаркерами. Статья с результатами этого этапа подана в международный журнал и находится на этапе рецензирования. В исследование включено 111 случаев (48 сердечно-сосудистых смертей и 63 ИМ, которые зафиксированы в течение 6,5 лет наблюдения в 8 регионах исследования ЭССЭ-РФ1) и 111 контролей (лиц, сопоставимых по полу, возрасту, региону проживания и ряду ФР, у которых не было сердечно-сосудистого события). В анализ включили TnI, кортизол, липопротеид а, адипонектин, лептин, эндотелин-1, интерлейкин-6, галектин, PCSK9, Ang ptl3, суммарные метаболиты оксида азота (NOx).

Повышенные уровни TnI, С-реактивного белка и метаболитов оксида азота были достоверно

($P < 0,001$) и независимо ассоциированы с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых причин.

Перспективы стратификации риска

На основании крупнейшего исследования BiomarCaRE была разработана стратегия стратификации риска с применением TnI (рис. 1). TnI важен для реклассификации среднего уровня риска по шкале SCORE (1-4%). При определении уровня Tn выделяют 3 категории с гендерными особенностями: при уровнях Tn < 6 (у мужчин) и 4 (у женщин) нг/л риск реклассифицируется как низкий и этим лицам рекомендовано изменение образа жизни; средние уровни тропонина 6/4-12/10 нг/л требуют агрессивного подхода к изменению образа жизни; высокие уровни ($> 12/10$ нг/л) позволяют реклассифицировать риск как высокий и являются основанием для назначения медикаментозной терапии.

Результаты первого отечественного пилотного исследования TnI на популяционном уровне свидетельствуют о том, что пороговые уровни риска для Tn в российской популяции могут быть ниже, чем в европейской популяции. Кроме того, в отношении мужчин получены значимые ассоциации, тогда как для женщин в связи с малым количеством сердечно-сосудистых исходов ассоциация не продемонстрирована.

В Республике Казахстан планируется создание сердечно-сосудистого регистра с 10-летним наблюдением людей среднего возраста, без известных ранее сердечно-сосудистых болезней. Основными задачами данного регистра являются: оценка модели стратификации риска с применением hs-TnI и внедрение hs-TnI во все проверки здоровья (скрининг) в республике. В регистре планируется использование следу-

ющей модели стратификации риска с применением hs-TnI:

Низкий риск — женщины < 4 пг/мл, мужчины < 6 пг/мл;

Средний риск — женщины 4-10 пг/мл, мужчины 6-12 пг/мл;

Высокий риск — женщины > 10 пг/мл, мужчины > 12 пг/мл.

Заключение

Одной из основ первичной профилактики ССЗ является точная стратификация риска. Шкалы риска постоянно совершенствуются, но тем не менее возможности точной стратификации риска на индивидуальном уровне у всех существующих шкал ограничены. Одним из способов повышения точности стратификации риска является дополнение шкал биомаркерами, обладающими способностью прогнозировать ССР. Одним из таких биомаркеров является TnI. Накоплен значительный массив данных о том, что этот биомаркер ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых событий и отвечает другим требованиям к прогностическим биомаркерам. Проведено первое пилотное российское исследование, которое позволило описать популяционное распределение уровней Tn и подтвердить прогностическую значимость этого биомаркера в отношении развития сердечно-сосудистых исходов у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования на крупных когортах, направленные на уточнение полученных результатов пилотного проекта.

Отношения и деятельность. Резолюция подготовлена при поддержке компании Abbott.

Литература/References

- Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27:181-205. doi:10.1177/2047487319893035.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140:e596-646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.
- Wilson P, D'Agostino R, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837-47. doi:10.1161/01.cir.97.18.1837.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur. Heart J.* 2003;24:987-1003. doi:10.1016/s0195-668x(03)00114-3.
- Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ.* 2008; 336(7659):1475-82. doi:10.1136/bmj.39609.449676.25.
- SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2439-54. doi:10.1093/eurheartj/ehab309.
- Ajani UA, Ford ES. Has the risk for coronary heart disease changed among US adults. *JACC.* 2006;48:1177-82. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.055.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350:1495-504. doi:10.1056/NEJMoa040583.
- Dhindsa DS, Sandesara PB, Shapiro MD, et al. The Evolving Understanding and Approach to Residual Cardiovascular Risk Management. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:88. doi:10.3389/fcvm.2020.00088.
- Passino C, Aimo A, Masotti S, et al. Cardiac troponins as biomarkers for cardiac disease. *Biomark Med.* 2019;13(5):325-30. doi:10.2217/bmm-2019-0039.
- Farmakis D, Mueller C, Apple FS. High-sensitivity cardiac troponin assays for cardiovascular risk stratification in the general population. *European Heart Journal.* 2020;1;41(41):4050-6. doi:10.1093/eurheartj/ehaa083.
- Collinson PO, Saenger AK, Apple FS; on behalf of the IFCC-CB. High sensitivity, contemporary, and point-of-care cardiac troponin assays: educational aids from the IFCC Committee in Cardiac Biomarkers (IFCC C-CB). *Clin Chem Lab Med.* 2019;57:623-32. doi:10.1515/ccim-2018-1211.
- Kontsevaya AV, Myrzamatzova AO, Drapkina OM. Biomarkers in predicting cardiovascular risk: new prospects of troponin I. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(3):2584. (In Russ.) Концевая А.В., Мырзаматова А.О., Драпкина О.М. Биомаркеры в прогнозировании сердечно-сосудистого риска: новые возможности тропонина I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(3):2584. doi:10.15829/1728-8800-2020-2584.
- Blankenberg S, Salomaa V, Makarova N. BiomarCaRE Investigators. Troponin I and cardiovascular risk prediction in the general population: the BiomarCaRE consortium. *Eur Heart J* 2016;37:2428-37. doi:10.1093/eurheartj/ehw172.
- Sigurdardottir F, Lyngbakken M, Holmen O, et al. Relative Prognostic Value of Cardiac Troponin I and C-Reactive Protein in the General Population (from the Nord-Trøndelag Health [HUNT] Study). *American Journal of Cardiology.* 2018;121:8:949-55. doi:10.1016/j.amjcard.2018.01.004.

16. Ford I, Shah AS, Zhang R, et al. High-sensitivity cardiac troponin, statin therapy, and risk of coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2719-28. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.020.
17. Marston NA, Bonaca MP, Jarolim P, et al. Clinical Application of High-Sensitivity Troponin Testing in the Atherosclerotic Cardiovascular Disease Framework of the Current Cholesterol Guidelines. *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1255-62. doi:10.1001/jamacardio.2020.2981.
18. Willeit P, Welsh P, Evans JDW, et al. High-sensitivity cardiac troponin concentration and risk of first-ever cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:5:558-68. doi:10.1016/j.jacc.2017.05.062.
19. Makarova N. Health economic evaluation of using high sensitivity troponin I for cardiovascular risk prediction in the BiomarCaRE cohort. *Clin Chim Acta.* 2019;493:S768-S769. doi:10.1016/j.cca.2019.03.672.
20. Julicher P, Varounis C. Estimating the cost-effectiveness of screening a general population for cardiovascular risk with high-sensitivity troponin-I. *European Heart Journal — Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2021;qcab005. doi:10.1093/ehjqcco/qcab005.
21. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. A pilot project to study troponin I in a representative sample of the region from the ESSE-RF study: distribution among population and associations with risk factors. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(4):2940. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению тропонина I в представительной выборке одного из регионов-участников исследования ЭССЕ-РФ: распределение в популяции и ассоциации с факторами риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(4):2940. doi:10.15829/1728-8800-2021-2940.
22. Shalnova SA, Drapkina OM, Kontsevaya AV, et al. Pilot project to study the association of troponin I with cardiovascular events in the population of Russian region. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(5):2980. (In Russ.) Шальнова С.А., Драпкина О.М., Концевая А.В. и др. Пилотный проект по изучению ассоциации тропонина I с сердечно-сосудистыми осложнениями в популяции российского региона. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(5):2980. doi:10.15829/1728-8800-2021-2980.



Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества

Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Батюшин М. М., Болдина М. В., Кршташич Г., Мацут Дж., Салухов В. В., Шимосава Т., Шустов В. В., Тарловская Е. И., Вртовец Б., Ваннер К., Айсанов З. Р., Арутюнов Г. П., Авдеев С. Н., Бабин А. П., Каттанео М., Чесникова А. И., Ежов М. В., Камилова У. К., Козиолова Н. А., Лопатин Ю. М., Митковская Н. П., Мораис Ж., Галстян Г. Р., Сарыбаев А. Ш., Сугралиев А. Б., Явелов И. С., Есаян А. М., Золотовская И. А., Жангелова Ш. Б., Зырянов С. К., Мельников Е. С., Башкинов Р. А., Шляхто Е. В.

К середине 2021г число переболевших новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) в мире, по официальным данным, приблизилось к 230 млн, но с учетом бессимптомных форм это число значительно больше. Изучение последствий перенесенной COVID-19, а также тактика действий в постковидном периоде представляет особый интерес и имеет множество спорных и нерешенных вопросов.

Под эгидой Евразийской Ассоциации Терапевтов 18 мая 2021г состоялся международный совет экспертов, посвященный анализу проблем в постковидном периоде.

Целью совета экспертов являлась разработка подходов для выявления пробелов в поставленных вопросах путем созыва междисциплинарной группы ведущих специалистов, выполнивших обзор современной литературы, а также представивших собственные данные для формирования практических рекомендаций по ведению пациентов в постковидном периоде.

По итогам совета экспертов были сформулированы рекомендации по внедрению полученной информации для применения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, совет экспертов, Евразийская Ассоциация Терапевтов, Российское кардиологическое общество.

Отношения и деятельность: нет.

Арутюнов А. Г.* — д.м.н., доцент, генеральный секретарь, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, Ассоциация “Евразийская Ассоциация Терапевтов”; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Сеферович П. — профессор, руководитель отдела сердечной недостаточности, Президент Сербского национального комитета по сердечно-сосудистым заболеваниям, Президент Общества Специалистов по сердечной недостаточности Сербии, Член правления Европейской ассоциации по сердечной недостаточности, Университетская клиника Белграда, Белград, Сербия, ORCID: 0000-0002-1955-4199, Бакулин И. Г. — д.м.н., профессор, декан лечебного факультета, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С. М. Рысса, Главный внештатный специалист-терапевт Северо-Западного федерального округа РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бакулина Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Батюшин М. М. — д.м.н., профессор; профессор кафедры внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 2, зав. нефрологическим отделением Клиники; председатель Ростовского областного общества нефрологов, ФГБОУ ВО “Ростовский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-2733-4524, Болдина М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-1794-0707, Кршташич Г. — д.м.н., профессор, директор, профессор Внутренней Медицины и Кардиологии Медицинского Факультета, Штатный научный консультант факультета медицины, Член редакторских коллегий журналов “EP Europace” и “JMIR Cardio”, член Европейского Кардиологического Сообщества, член Европейской Ассоциации Сердечного Ритма, Институт Профилактики и Реабилитации Сердечно-Сосудистых Заболеваний, Осиек; Университет им. Й. Ю. Штросмайера; Загребский университет, Загреб, Хорватия, ORCID: 0000-0003-0427-7229, Мацут Дж. — д.м.н., профессор, зав.

кафедрой онкологических заболеваний и наследственных форм рака, заместитель директора, Клиника эндокринологии, диабета и метаболических заболеваний медицинского факультета Белградского Университета, Белград, Сербия, ORCID: 0000-0002-6731-8596, Салухов В. В. — д.м.н., доцент, начальник 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей), ФГБОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-1851-0941, Шимосава Т. — д.м.н., глава и профессор клинической лаборатории, Международный Университет Здоровья и Благополучия, Нарита, Тиба, Япония, ORCID: 0000-0002-8742-5129, Шустов В. В. — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии, ГБУЗ г. Москвы НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-9624-5883, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и кардиологии, председатель Приволжского отделения Евразийской Ассоциации Терапевтов, Ассоциация “Евразийская Ассоциация Терапевтов”, ФГБОУ ВО ПИМУ МЗ РФ, Нижний Новгород, Россия, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Вртовец Б. — д.м.н., профессор, Глава Центра Рефрактерной Сердечной Недостаточности и Трансплантации Сердца, Университетский Клинический Центр Любляны, Любляна, Словения, ORCID: 0000-0002-7383-1281, Ваннер К. — д.м.н., профессор, глава кафедры нефрологии медицинского факультета; приглашенный профессор, Вюрцбургский Университет, Вюрцбург, Германия; Карлов Университет, Прага, Чехия, ORCID: 0000-0001-9507-5301, Айсанов З. Р. — д.м.н., профессор кафедры пульмонологии, ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-4044-674X, Арутюнов Г. П. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, президент Евразийской Ассоциации Терапевтов; зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, Ассоциация “Евразийская Ассоциация Терапевтов”; ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Авдеев С. Н. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, заведующий кафедрой пульмонологии; руководитель клинического отдела, ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России; ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-5999-2150, Бабин А. П. — д.м.н., доцент, зав. по лечебной работе кафедры Семейная медицина, ГУМФ им. Н. Тестеману, Кишинев, Молдова, ORCID: нет, Каттанео М. — д.м.н., профессор кафедры внутренней медицины медицинского факультета; глава отделения гемостаза и тромбоза, Миланский университет; Больница святых Павла и Карла, Милан, Италия, ORCID: 0000-0002-7343-4534, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней № 1, ФГБОУ ВО РостГМУ, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Ежов М. В. — д.м.н., г.н.с. лаборатории нарушений липидного обмена отдела проблем атеросклероза, Президент Национального Общества по изучению Атеросклероза (НОА), НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ “НМИЦ” МЗ РФ, Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Камилова У. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан, ORCID: 0000-0002-5104-456X, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, член Президиума Российского кардиологического общества, президент некоммерческой общественной организации “Пермское краевое кардиологическое общество”, председатель Пермского отделения ЕАТ, ФГБОУ ВО “Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера” МЗ РФ, Пермь, Россия, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функцио-

нальной диагностики ФУВ, ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, Волгоград, Россия, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Митковская Н. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Председатель Республиканского общественного объединения "Белорусское общество кардиологов и терапевтов", УО Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь, ORCID: 0000-0002-9088-721X, Мораис Ж. — д.м.н., профессор медицинского факультета; координатор исследовательского центра, глава кардиологического отделения, Университет Порту; Клинический центр Лейрии, Лейрия, Португалия, ORCID: 0000-0003-3406-2878, Галстян Г. Р. — д.м.н., г.н.с., профессор, врач высшей категории, зав. отделением диабетической стопы, и.о. заместителя директора Института диабета, ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Сарыбаев А. Ш. — профессор, д.м.н., директор, Национальный центр кардиологии и терапии им. М. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Сугралиев А. Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Явелов И. С. — д.м.н., руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях; профессор кафедры клинической фармакологии, ФГБУ НМИЦ терапии и профилактической медицины МЗ РФ; ФГАУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Есаян А. М. — д.м.н., зав. кафедрой нефрологии и диализа факультета послевузовского образования, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-7202-3151, Золотовская И. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Самарской области по терапии по г. Самара, ФГБОУ ВО СамГМУ, Самара, Россия, ORCID: 0000-0002-0555-4016, Жангелова Ш. Б. — к.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики; независимый эксперт, КазНМУ им. С. Д. Асфендиярова; Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Казахстан, ORCID: 0000-0003-3702-5642, Зырянов С. К. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии, ФГАУ ВО "Российский университет дружбы народов", Москва, Россия, ORCID: 0000-0002-6348-6867, Мельников Е. С. — медицинский советник; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов"; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Башкинов Р. А. — медицинский советник; аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда, Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов"; ФГБОУ ВО СЗГМУ им. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Шляхто Е. В. — генеральный директор, академик РАН, президент Российского кардиологического общества, главный внештатный специалист-кардиолог Минздрава России по Северо-Западному, Южному, Северо-Кавказскому, Приволжскому федеральным округам, главный внештатный специалист-кардиолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заслуженный деятель науки Российской Федерации, Почетный гражданин Санкт-Петербурга, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): arut@ossn.ru

ААД — антибиотик-ассоциированная диарея, АГ — артериальная гипертензия, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-II, ГКС — глюкокортикоиды, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое повреждение почек, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СД — сахарный диабет, СД 1 — сахарный диабет 1 типа, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, β -АБ — бета-адреноблокаторы, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, SGLT-2 — натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа.

Рукопись получена 17.09.2021

Принята к публикации 21.09.2021



Для цитирования: Арутюнов А. Г., Сеферович П., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Батюшин М. М., Болдина М. В., Кристалич Г., Мацут Дж., Салухов В. В., Шимосава Т., Шустов В. В., Тарловская Е. И., Вртовец Б., Ваннер К., Айсанов З. Р., Арутюнов Г. П., Авдеев С. Н., Бабин А. П., Каттанео М., Чесникова А. И., Ежов М. В., Камиллова У. К., Козиолова Н. А., Лопатин Ю. М., Митковская Н. П., Мораис Ж., Галстян Г. Р., Сарыбаев А. Ш., Сугралиев А. Б., Явелов И. С., Есаян А. М., Золотовская И. А., Жангелова Ш. Б., Зырянов С. К., Мельников Е. С., Башкинов Р. А., Шляхто Е. В. Реабилитация после COVID-19. Резолюция Международного совета экспертов Евразийской ассоциации терапевтов и Российского кардиологического общества. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4694. doi:10.15829/1560-4071-2021-4694

Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology

Arutyunov A. G., Seferovic P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Batyushin M. M., Boldina M. V., Krstacic G., Macut Dj., Salukhov V. V., Shimosawa T., Shustov V. V., Tarlovskaya E. I., Vrtovec B., Wanner C., Aisanov Z. R., Arutyunov G. P., Avdeev S. N., Babin A. P., Cattaneo M., Chesnikova A. I., Ezhov M. V., Kamilova U. K., Koziolova N. A., Lopatin Yu. M., Mitkovskaya N. P., Morais J., Galstyan G. R., Sarybaev A. Sh., Sugraliev A. B., Yavelov I. S., Essaian A. M., Zolotovskaya I. A., Zhangelova Sh. B., Zyryanov S. K., Melnikov E. S., Bashkinov R. A., Shlyakhto E. V.

By the middle of 2021, the official global number of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients was close to 230 million, but the number accounting for asymptomatic patients was much higher. Consequences and rehabilitation after COVID-19 are of particular interest and raise many controversial and unresolved issues. On May 18, 2021, the Eurasian Association of Therapists organized an international panel of experts to analyze challenges associated with the post-COVID-19 period. This panel aimed to develop approaches to identify gaps in the discussed issues. This interdisciplinary team of leading experts reviewed the current literature and presented their data to formulate practical guidance on management of patients after COVID-19.

The panel of experts also presented recommendations on how to implement the gained knowledge into health care practices.

Keywords: COVID-19, post-COVID-19 syndrome, expert council, Eurasian Association of Therapists, Russian Society of Cardiology.

Relationships and Activities: none.

Arutyunov A. G.* ORCID: 0000-0003-1180-3549, Seferovic P. ORCID: 0000-0002-1955-4199, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021, Bakulina N. V. ORCID: 0000-0003-4075-4096, Batyushin M. M. ORCID: 0000-0002-2733-4524, Boldina M. V. ORCID: 0000-0002-1794-0707, Krstacic G. ORCID: 0000-0003-0427-7229, Macut Dj. ORCID: 0000-0002-6731-8596, Salukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1851-0941, Shimosawa T. ORCID: 0000-0002-8742-5129, Shustov V. V. ORCID: 0000-0002-9624-5883, Tarlovskaya E. I. ORCID: 0000-0002-9659-7010,

Vrtovec B. ORCID: 0000-0002-7383-1281, Wanner C. ORCID: 0000-0001-9507-5301, Aisanov Z. R. ORCID: 0000-0002-4044-674X, Arutyunov G. P. ORCID: 0000-0002-6645-2515, Avdeev S. N. ORCID: 0000-0002-5999-2150, Babin A. P. ORCID: none, Cattaneo M. ORCID: 0000-0002-7343-4534, Chesnikova A. I. ORCID: 0000-0002-9323-592X, Ezhov M. V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Kamilova U. K. ORCID: 0000-0002-5104-456X, Koziolova N. A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137, Mitkovskaya N. P. ORCID: 0000-0002-9088-721X, Morais J. ORCID: 0000-0003-3406-2878, Galstyan G. R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Sarybaev A. Sh. ORCID: 0000-0003-2172-9776, Sugraliev A. B. ORCID: 0000-0002-8255-4159, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Essaïan A. M. ORCID: 0000-0002-7202-3151, Zolotovskaya I. A. ORCID: 0000-0002-0555-4016, Zhangelova Sh. B. ORCID: 0000-0003-3702-5642, Zyryanov S. K. ORCID: 0000-0002-6348-6867, Melnikov E. S. ORCID: 0000-0002-8521-6542, Bashkinov R. A. ORCID: 0000-0001-9344-1304, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: arut@ossn.ru

Received: 17.09.2021 Accepted: 21.09.2021

For citation: Arutyunov A. G., Seferovic P., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Batushin M. M., Boldina M. V., Krstajić G., Macut Dj., Salukhov V. V., Shimosawa T., Shustov V. V., Tarlovskaya E. I., Vrtovec B., Wanner C., Aisanov Z. R., Arutyunov G. P., Avdeev S. N., Babin A. P., Cattaneo M., Chesnikova A. I., Ezhov M. V., Kamilova U. K., Koziolova N. A., Lopatin Yu. M., Mitkovskaya N. P., Morais J., Galstyan G. R., Sarybaev A. Sh., Sugraliev A. B., Yavelov I. S., Essaïan A. M., Zolotovskaya I. A., Zhangelova Sh. B., Zyryanov S. K., Melnikov E. S., Bashkinov R. A., Shlyakhto E. V. Rehabilitation after COVID-19. Resolution of the International Expert Council of the Eurasian Association of Therapists and the Russian Society of Cardiology. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4694. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4694

К середине 2021г число переболевших новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в мире, по официальным данным, приблизилось к 230 млн, но с учетом бессимптомных форм это число значительно больше. Изучение последствий перенесенной COVID-19, а также тактика действий в постковидном периоде представляет особый интерес и имеет множество спорных и нерешенных вопросов [1].

Согласно определению, понятие постковидного синдрома включает в себя признаки и симптомы, развившиеся во время или после перенесенного COVID-19 и продолжающиеся >12 нед., которые не могут быть объяснены другой причиной [2]. Значимость постковидного синдрома определяется существенным влиянием на качество жизни пациентов, что требует оптимизации имеющихся или создания новых алгоритмов и стандартов по лечению таких больных.

В реальной клинической практике возникают трудности при разработке стандартов оказания медицинской помощи больным, перенесшим COVID-19, в связи с относительно небольшим накопленным клиническим опытом к настоящему моменту. Одним из источников, восполняющих пробел знаний, могут стать регистры.

Евразийской Ассоциацией Терапевтов (ЕАТ) в 2020г был создан регистр АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2), в разработке которого и сборе данных принимали участие специалисты из 36 медицинских центров Российской Федерации, Республики Армения, Республики Беларусь, Республики Казахстан, Республики Киргизия, Республики Молдова и Республики Узбекистан. Регистр содержит в себе информацию более чем о 7500 пациентах, перенесших COVID-19 и имеющих коморбидные состояния [3]. Обсуждение накопленных мировым сообществом знаний с целью выработки путей оптимизации оказываемой медицинской помощи становится актуальной задачей.

Под эгидой ЕАТ 18 мая 2021г состоялся международный совет экспертов с участием специалистов из

Армении, Беларуси, Германии, Италии, Казахстана, Киргизии, Молдавии, Португалии, России, Сербии, Словении, Узбекистана, Хорватии, Японии, посвященный анализу проблем в постковидном периоде.

Данный совет экспертов явился событием, позволившим провести обмен опытом ведущих специалистов различного профиля, полученным при лечении и наблюдении больных амбулаторного и стационарного профиля не только на момент заболевания, но и в последующий период (через 3 и 6 мес.) после условной реконвалесценции.

Основные вопросы, по которым была сформирована согласованная позиция экспертов:

1. Сроки вакцинации у пациентов, переболевших COVID-19;
 2. Длительность сохранения одышки и интерстициальных изменений в легких; показания к реабилитации;
 3. Факторы риска (ФР) формирования тромбозов на постгоспитальном этапе;
 4. Дебют ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) в постковидном периоде;
 5. Ведение больных с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН) и пациентов с ХСН, возникшей *de novo*;
 6. Терапия пациентов с дисгликемией (сахарным диабетом (СД) 2 типа (СД 2) и впервые выявленной гипергликемией, которая может быть связана с применением глюкокортикоидов, стресс-индуцированной или с прямым воздействием вируса SARS-CoV-2 на бета-клетки поджелудочной железы);
 7. Проблемы острого повреждения почек (ОПП) и хронической болезни почек (ХБП) в постковидном периоде, нефропротективная терапия;
 8. Вопросы назначения ингибиторов протонной помпы (ИПП) на постгоспитальном этапе;
 9. Последствия антибиотик-ассоциированных поражений пищеварительной системы и их лечение.
- Целью совета экспертов являлась разработка подходов для выявления пробелов в поставленных во-

просах путем созыва междисциплинарной группы ведущих специалистов, выполнивших обзор современной литературы, а также представивших собственные данные для формирования практических рекомендаций по ведению пациентов в постковидном периоде.

По итогам совета экспертов были сформулированы рекомендации по внедрению полученной информации для применения в практическом здравоохранении.

1. Длительность сохранения иммунитета к SARS-CoV-2

Представлены результаты скринингового исследования, проведенного на базе НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского, которое включало 100 пациентов с диагнозом COVID-19, вызванной SARS-CoV-2. Диагноз COVID-19 был установлен на основании клинических проявлений, результатов полимеразно-цепной реакции (ПЦР) мазков из нос- и ротоглотки, данным компьютерной томографии легких. Определение уровня иммуноглобулинов к COVID-19 проводилось через 14 дней после полного выздоровления и повторялось каждые 2-3 мес. По истечении 8 мес. снижение титров антител составило 61,6%. Установлено, что среди всех наблюдаемых у 12 пациентов (12%) уровень антител достиг пороговых значений. При более детальном анализе оказалось, что у этих больных исходный уровень IgG составлял <50 Ед/мл. Подобная картина наблюдалась у 21 человека (21%), темп снижения антител равнялся 68,9%, в отличие от тех пациентов, чей уровень IgG был >50 Ед/мл и снижение титра антител составило 60,1%.

После разделения пациентов по полу, наблюдалась тенденция к более быстрому снижению уровня антител у женщин, чем у мужчин (на 64,3% и 53,8%, соответственно).

В другом исследовании “ОТКЛИК” (1200 пациентов, 6 мес. наблюдения), которое выполнено на базе ВМЕДА, существенным фактором, влияющим на концентрацию антител, является возраст: с увеличением возраста от 18 до 69 лет его концентрация в крови увеличивается вдвое. Титр IgG к SARS-CoV-2 на 45 сут. после заболевания определяется у всех переболевших, что свидетельствует об обязательном формировании гуморального иммунитета у пациентов, перенёсших COVID-19 любой степени тяжести. Титр антител постепенно нарастает до наибольшего значения через 45 сут. с сохранением этого уровня к 60 сут. с последующей тенденцией к снижению к 90 и еще более — к 180 сут. от начала заболевания. Наибольшее стимулирующее влияние на титр антител оказывает тяжесть перенесенного COVID-19, в меньшей степени — для мужчин до 50 лет, и имеет максимальную выраженность для женщин старше 50 лет. Гендерные особенности заключаются еще и в том, что после 50 лет у мужчин уровень антител снижается вплоть до 180 сут., тогда как

у женщин отмечается тенденция к их увеличению, особенно выраженная для женщин старшей возрастной группы.

Выводы

1. За 8 мес. уровень антител снижался более, чем в 2 раза;
2. У пациентов с титром IgG <50 Ед/мл через 8 мес. после перенесенного COVID-19 уровень антител в крови в 57% случаев достигал пороговых значений или антитела отсутствовали;
3. Наблюдалась тенденция к более быстрому снижению титра IgG среди лиц женского пола.

Заключение совета экспертов:

1. Первое определение уровня антител целесообразно проводить во временном диапазоне 30-45 дней после первого отрицательного ПЦР к SARS-CoV-2. В случае значений, не превышающих 3 нормы, повторять исследование каждые 3 мес.;
2. При отсутствии или низком (пороговом) уровне антител в ранние сроки после выздоровления (<6 мес.) обосновано проведение вакцинации;
3. Через 6 мес. после перенесенной COVID-19 для создания более мощного гибридного иммунитета (постинфекционного + поствакцинального) против SARS-CoV-2 необходимо рекомендовать вакцинацию всем пациентам.

2. Одышка у пациентов, госпитализированных с COVID-19

Одышка является одним из самых распространенных симптомов в постковидном периоде и ее распространенность может достигать 79% [4].

По данным пульмонологического центра (г. Нижний Новгород, анализ данных 83 пациентов), при госпитализации в стационар 6% имели одышку при значительной физической нагрузке, 25,5% — при обычной физической нагрузке, 15,5% — при незначительной физической нагрузке, 6% — в покое, 46% больных одышка не беспокоила.

Большая часть исследуемых (87%) соответствовали средней степени тяжести заболевания, а 12% пациентов имели тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания.

По данным опроса 83-х пациентов, через 3 мес. после реконвалесценции COVID-19: 53% больных не имели одышки, 22% больных имели одышку при значительной физической нагрузке, 9% больных — при обычной физической нагрузке, 7% больных — при незначительной физической нагрузке, 9% больных — в покое.

При оценке одышки через 6 мес. после COVID-19: 51% больных не имели одышки, 5% пациентов имели одышку при значительной физической нагрузке, 14% пациентов — при обычной физической нагрузке, 12% пациентов — при незначительной физической нагрузке, 9% пациентов — в покое (рис. 1).

Сохранение одышки через 6 мес. чаще наблюдалось у больных с наличием сердечно-сосудистой патологии.

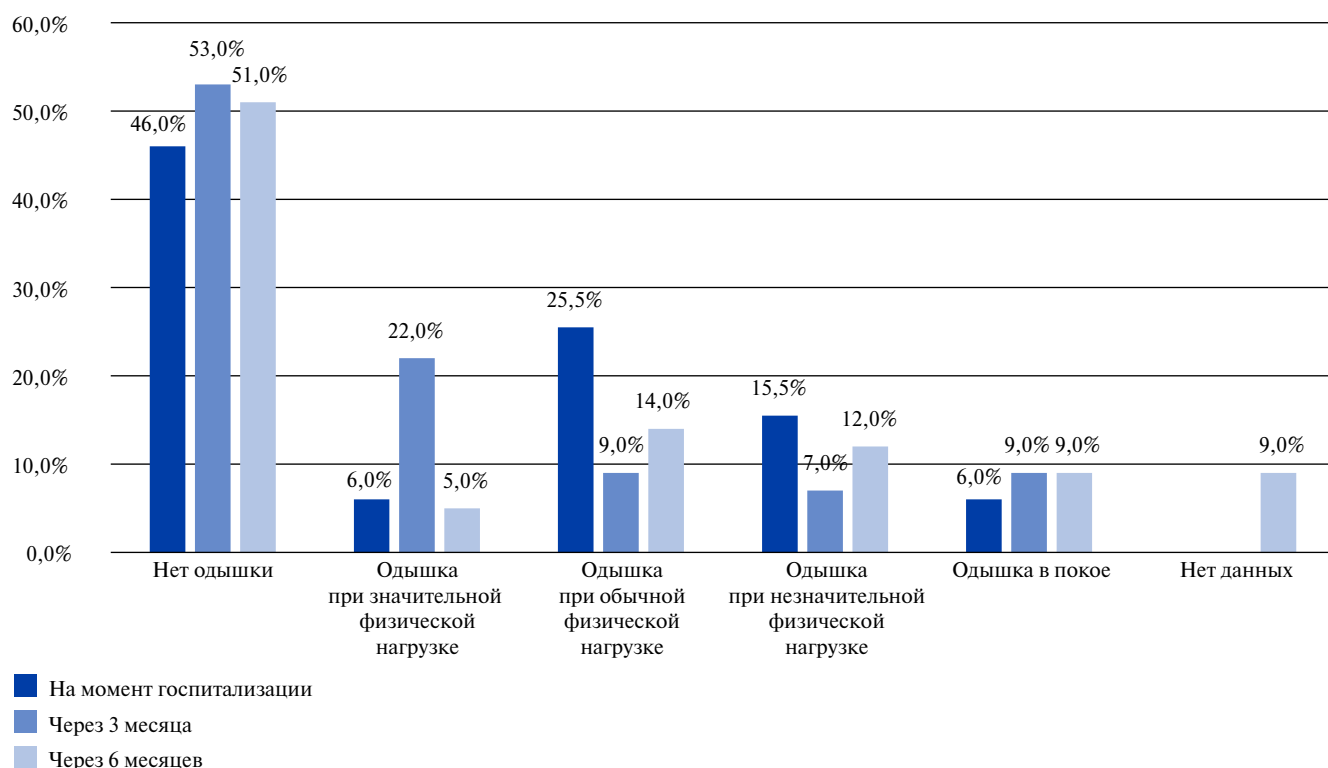


Рис. 1. Характеристика симптома одышки у пациентов, перенесших COVID-19, через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара.

Примечание: N=83 пациента, находившихся на стационарном лечении. Женщины — 64% (53 человека); возраст $56 \pm 11,7$ лет. Мужчины — 36% (30 пациентов); возраст $54,6 \pm 12,0$ лет.

Согласно анализу данных 2024 пациентов, включенных в регистр АКТИВ, через 3 мес. 47,2% больных не имели одышки, 13% больных имели одышку при значительной физической нагрузке, 8% больных — при обычной физической нагрузке, 5,3% больных — при незначительной физической нагрузке, 1,3% больных — в покое.

Через 6 мес. одышка не беспокоила 26,3% больных, при значительной физической нагрузке одышка сохранялась у 4% больных, при обычной физической нагрузке у 3% больных, при незначительной физической нагрузке — у 1% пациентов, в покое — у 0,4% больных. Не удалось получить данные о 25,2% и 65,3% пациентов через 3 и 6 мес., соответственно (рис. 2).

Заключение совета экспертов:

1. При сохранении у пациентов одышки на протяжении 2-3 мес. после перенесенной COVID-19 рекомендовано проводить дообследование (диспансеризацию) у врача-терапевта, пульмонолога, кардиолога для уточнения причины;

2. Объем индивидуальной реабилитации необходимо определять согласно актуальным методическим рекомендациям [5];

3. Считать нецелесообразным пролонгирование, в т.ч. длительный прием ($>2-4$ нед.), пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) на постгоспитальном этапе без четких показаний, определяемых врачом-пульмонологом;

4. Не рекомендовать применение антифибротических препаратов, применяющихся для лечения прогрессирующих легочных фиброзов (нинтеданиб, пирфинедон и др.), ввиду недостаточного количества данных по их эффективности у пациентов с перенесенной COVID-19 в научной литературе.

3. Потенциальные тромботические риски после COVID-19

Из 2034 пациентов регистра АКТИВ были сформированы следующие группы:

- Пациенты, имеющие ФР тромботических осложнений: избыточная масса тела (ожирение 1 степени и выше), возраст старше 50 лет;
- Пациенты с повышением уровня Д-димера $>1,5$ норм на госпитальном этапе [6];
- Пациенты с эпизодами тромбоза глубоких вен и/или тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) на госпитальном этапе.

У пациентов с ФР и/или тромботическими событиями на госпитальном этапе и в постковидном периоде уровень смертности, повторных госпитализаций, постановки новых диагнозов не превышал таковых значений у группы пациентов, перенесших COVID-19 без тромбозов.

Таким образом, основным выводом является отсутствие корреляции риска тромбозов на госпитальном этапе с аналогичным риском в постковидном периоде.

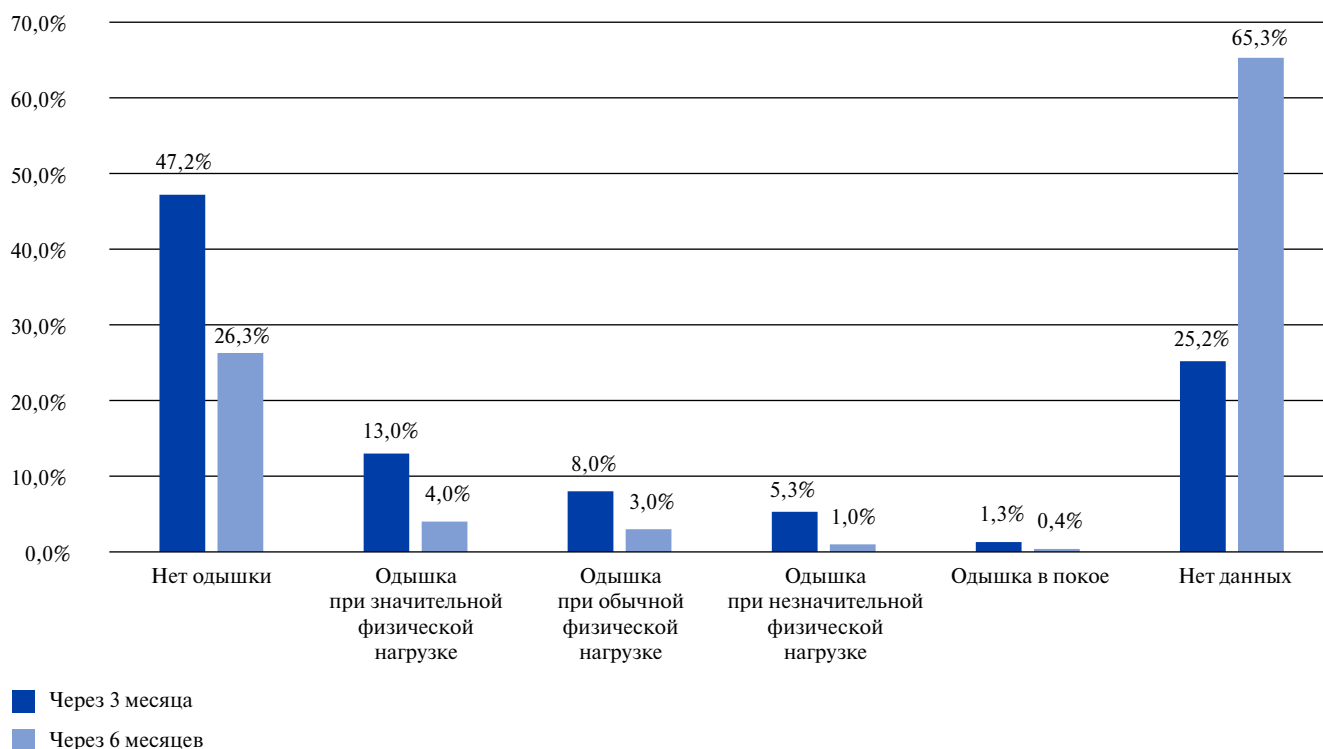


Рис. 2. Характеристика симптома одышки у пациентов, перенесших COVID-19, через 3 и 6 месяцев после выписки из стационара (данные регистра АКТИВ).

Статистический анализ базы данных регистра АКТИВ позволил выявить интересную статистически значимую закономерность: сочетания высокого уровня Д-димера с большей частотой жалоб на сердцебиение в постковидном периоде.

Всего из 2034 пациентов было зафиксировано 32 смерти, среди них 18 летальных исходов были связаны с сердечно-сосудистыми событиями. Так, по 1 пациенту погибли от ТЭЛА и острого коронарного синдрома, 2 пациента умерли в связи с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), 8 пациентов имели сердечно-сосудистый характер летального исхода без возможности уточнить причины. Среди умерших никто не получал ни антиагрегантную, ни антикоагулянтную терапии. Около 300 из 2034 человек получали антикоагулянты и/или антиагреганты после выписки.

Наблюдение за пациентами в постковидном периоде позволило выявить еще одну закономерность: пациенты с развившимися ИБС, ХСН, АГ, СД 2 *de novo* достоверно чаще повторно госпитализировались в стационар и имели более высокий риск тромбозов.

Заключение совета экспертов:

1. Не считать уровень Д-димера на госпитальном этапе ключевым показателем для назначения антикоагулянтной терапии, т.к. он не является специфичным маркером тромботических рисков и может учитываться только при отрицательном результате в качестве исключения тромбоза;

2. Рассматривать Д-димер как маркер воспаления и его возможную ассоциацию с неблагоприятным прогнозом смерти от COVID-19 только на госпитальном этапе [7, 8];

3. Считать перенесенный COVID-19 самостоятельным ФР формирования тромбозов;

4. Выделить в отдельную группу риска тромботических событий пациентов с дебютом новых заболеваний (ИБС, ХСН, АГ, СД 2) в постковидном периоде (до 6 мес. согласно имеющимся данным);

5. Рекомендовать проведение дальнейших исследований применения шкалы CHA₂DS₂-VASc для назначения антикоагулянтов в постковидном периоде, ввиду недостаточного количества данных по этому вопросу.

4. Влияние различных форм ИБС на исход COVID-19 и сердечно-сосудистые события в постковидном периоде. Сердечная недостаточность и COVID-19: основные аспекты терапии

COVID-19 — это не респираторная инфекция, а системное воспалительное заболевание с существенным вовлечением сердечно-сосудистой системы. В настоящее время известно, что многие пациенты с COVID-19 (до 42%) уже имели ХСН до заражения SARS-CoV-2. Повреждение миокарда и сердечная недостаточность являются причиной смерти во время острого инфекционного периода у 7-33% больных [9]. В связи с этим Европейским обществом кардиологов были разработаны рекомендации по диагностике и лечению пациентов с сердеч-

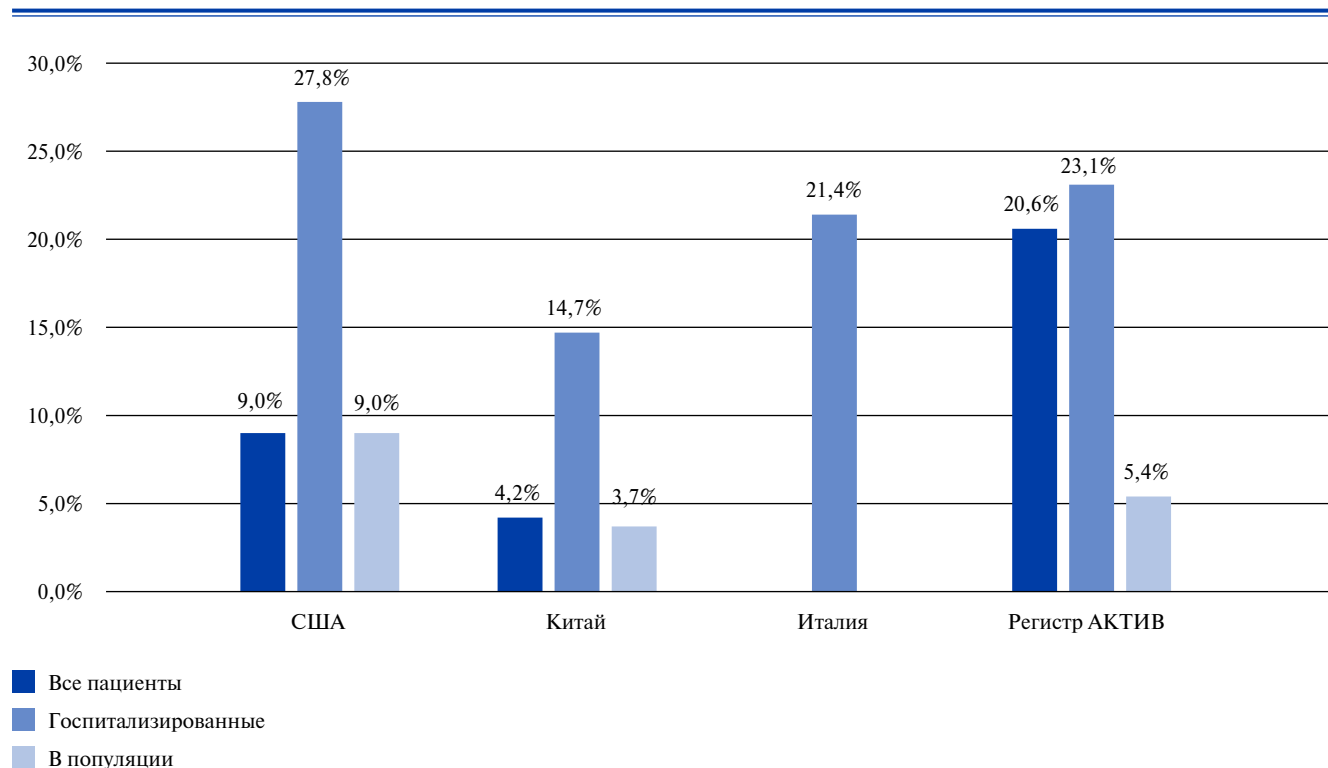


Рис. 3. Встречаемость ИБС при COVID-19 в различных регионах в зависимости от тяжести течения [12-14].

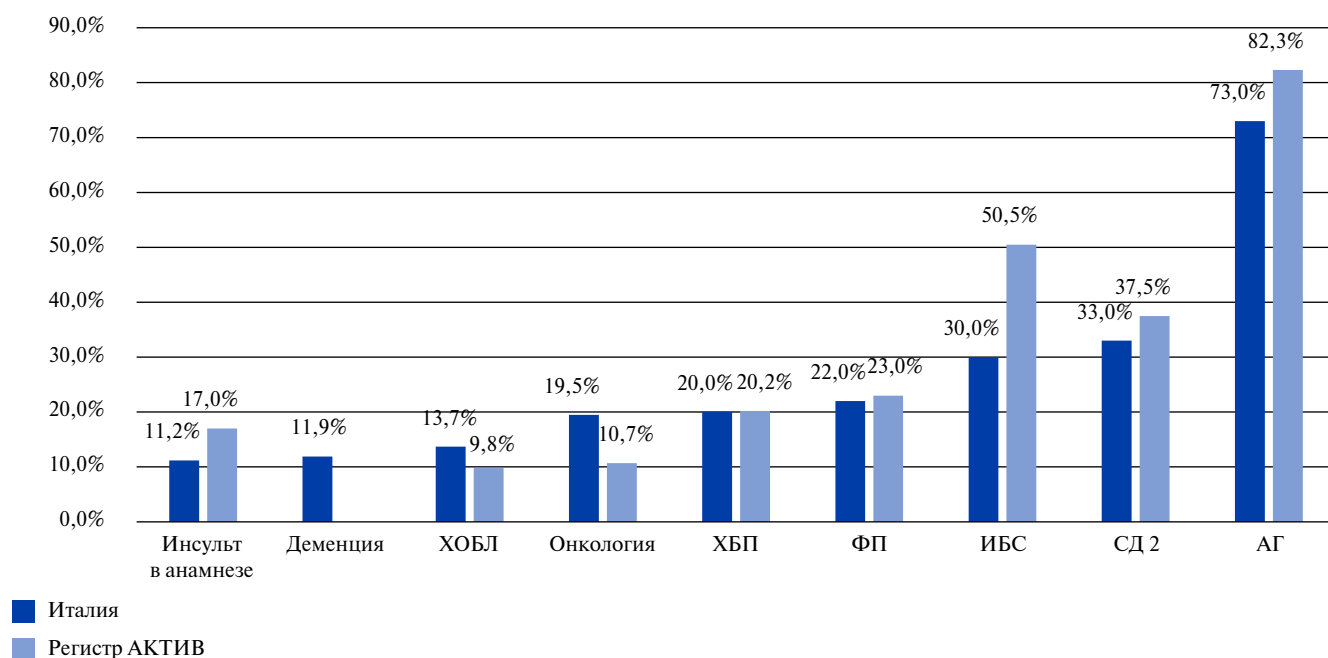


Рис. 4. Характеристика умерших пациентов в зависимости от сопутствующих заболеваний, сравнение 3200 смертельных исходов в Италии и данных регистра АКТИВ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД 2 — сахарный диабет 2 типа, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

но-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в период пандемии. Что касается сердечной недостаточности, был подготовлен документ под названием “Обновленная клиническая практика по сердечной недостаточности 2019” (“Clinical practice update on heart failure

2019: pharmacotherapy, procedures, device sand patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology”). Последние изменения были внесены в 2021г [10].

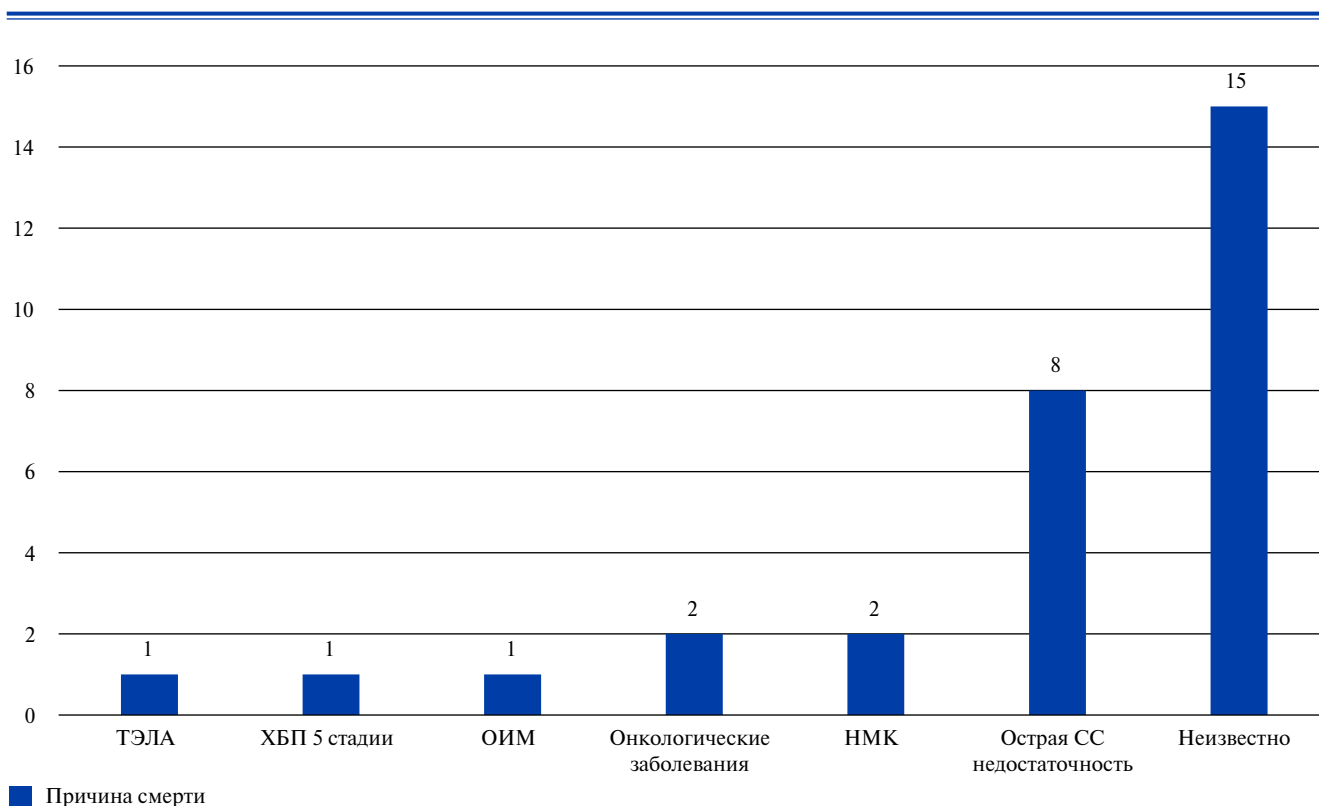


Рис. 5. Причины смертельных исходов через 3 мес. после выписки из стационара по данным регистра АКТИВ.

Сокращения: НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СС — сердечно-сосудистый, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХБП — хроническая болезнь почек.

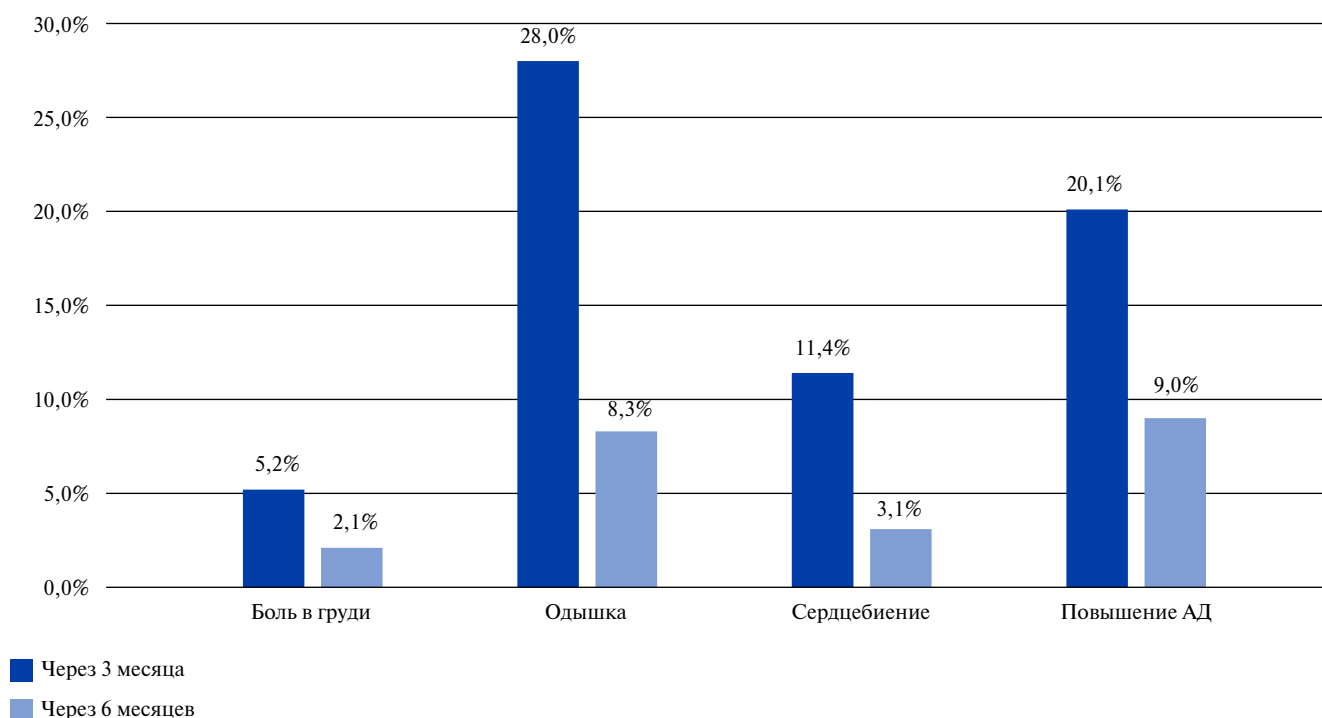


Рис. 6. Жалобы пациентов со стороны сердечно-сосудистой системы через 3 и 6 месяцев после COVID-19.

Сокращение: АД — артериальное давление.

Проведен анализ данных регистра АКТИВ, в который включено >7500 пациентов. Средний возраст пациентов — 63,4 года, большинство пациентов жен-

ского пола — 54%. Среди госпитализированных пациентов встречаемость ИБС составила 23,1%, что более чем в 4 раза выше распространенности ИБС

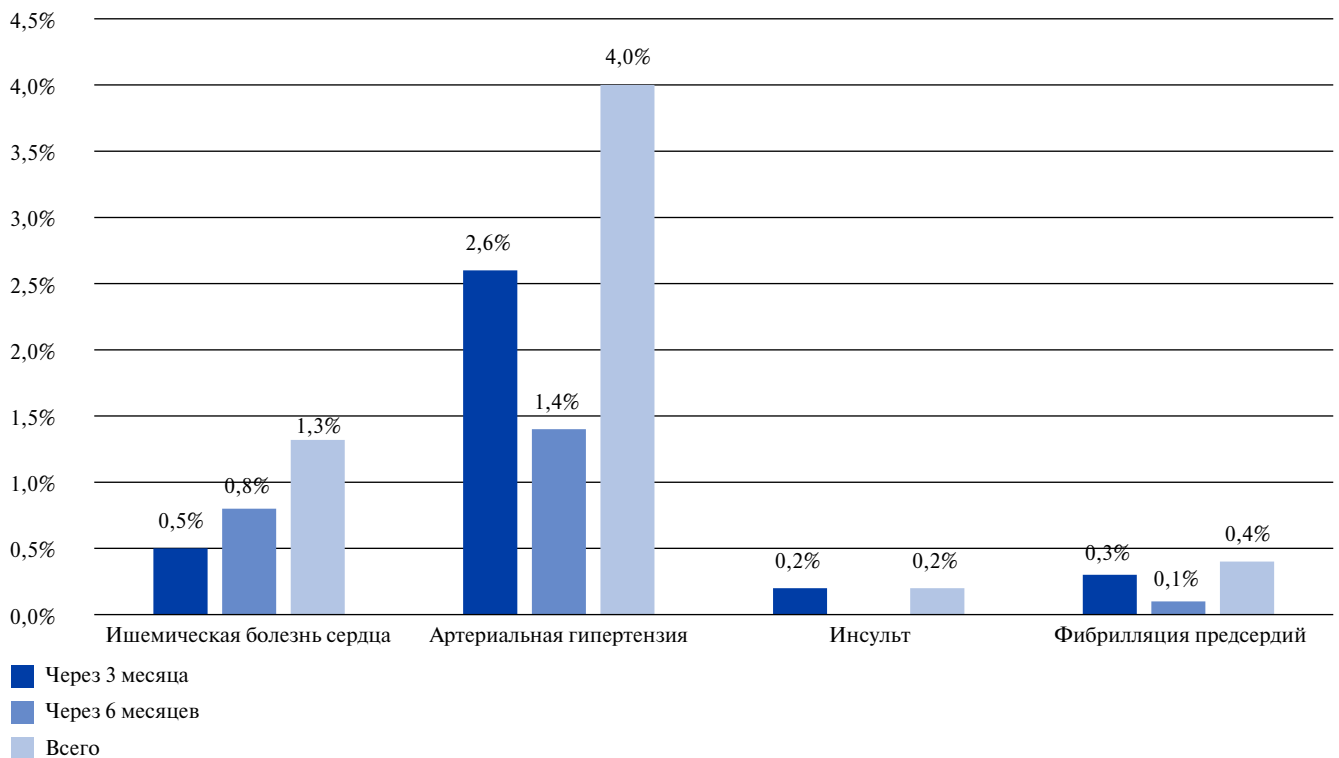


Рис. 7. Впервые диагностированные заболевания сердечно-сосудистой системы через 3 и 6 месяцев. после COVID-19.

в России в целом. Полученные данные сопоставимы с таковыми в США и Китае (рис. 3) [11].

Среди умерших 50,5% пациентов имели в анамнезе ИБС. Факт наличия ИБС увеличивал риск летального исхода в 3,8 раз (отношение шансов 3,829, 95% доверительный интервал 3,032-4,836). В свою очередь, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у пациентов с COVID-19 способствовало повышению риска летального исхода в 3 раза (отношение шансов 3,005, 95% доверительный интервал 2,165-4,170).

Характеристика умерших пациентов в зависимости от сопутствующих заболеваний представлена на рисунке 4 [15].

Согласно выборке Евразийского регистра АКТИВ, регулярный прием рекомендованных препаратов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статины), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина-II (БРА), бета-адреноблокаторов (β-АБ), антиагрегантов (кроме ацетилсалициловой кислоты)) пациентами с ИБС до возникновения COVID-19 был ассоциирован со снижением риска летального исхода в ходе госпитализации.

Через 3 мес. после перенесенной COVID-19 в наблюдаемой популяции пациентов летальность составила 1,5%. Из 30 умерших больных в 15 случаях причина смерти не была установлена. Из 15 пациентов с известной причиной смерти летальный исход от сердечно-сосудистой патологии был зафиксирован у 12 человек (рис. 5).

Через 3 мес. после перенесенной COVID-19 5,2% пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром в области грудной клетки, 28% больных беспокоила одышка, 11,4% пациентов отмечали чувство сердцебиения, а у 20,1% пациентов развилась неконтролируемая АГ.

Через 6 мес. после перенесенной COVID-19 2,1% пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром в области грудной клетки, 8,3% больных беспокоила одышка, 3,1% пациентов отмечали чувство сердцебиения, а у 9% пациентов развилась неконтролируемая АГ (рис. 6).

Через 3 и 6 мес. после перенесенной COVID-19 у 5,9% пациентов были зарегистрированы вновь возникшие ССЗ: ИБС — в 1,3%, АГ — в 4,0%, ОНМК — в 0,2%, фибрилляция предсердий — в 0,4% случаев (рис. 7).

Как известно, у пациентов с ИБС и повышенным уровнем высокочувствительного тропонина Т во время и после перенесенного COVID-19 летальность выше, чем при нормальных значениях данного показателя [16]. Это необходимо принимать во внимание, определяя риск неблагоприятного исхода и тактику ведения таких пациентов.

Выводы

1. ИБС встречалась у 23% пациентов и являлась фактором высокого риска летального исхода у пациентов с COVID-19;

2. По данным регистра АКТИВ, регулярный прием рекомендованных препаратов (статины, иАПФ,

Таблица 1

Примеры препаратов и режим их дозирования для купирования тахикардии и жалоб на перебои в работе сердца у пациентов с COVID-19

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Бета-адреноблокаторы		
Бисопролол	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Карведилол	3,125 мг 2 раза/сут.	200 мг 1 раз/сут.
Метопролол, таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия	12,5-25 мг 1 раз/сут.	200 мг 1 раз/сут.
Небиволол	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Блокаторы кальциевых каналов		
Верапамил	По 40 мг 3-4 раза/сут.	По 120-160 мг 3-4 раза/сут.
Дилтиазем	По 60 мг 3 раза/сут. либо по 90 мг 2 раза/сут.	По 180 мг 2 раза/сут.
Ингибиторы I_f-каналов		
Ивабрадин	5 мг 2 раза/сут.	5-7,5 мг 2 раза/сут.

Таблица 2

Примеры групп препаратов для терапии АГ у пациентов с COVID-19 [20]

Рекомендации	Класс	Уровень
Среди всех антигипертензивных препаратов, иАПФ, БРА, β-АБ, БКК и диуретики (тиазиды и тиазидоподобные, такие как хлорталидон и индапамид) продемонстрировали эффективное снижение АД и сердечно-сосудистых событий в РКИ и показаны в качестве основы антигипертензивной терапии.	I	A
Комбинированное лечение рекомендуется для большинства пациентов с гипертонической болезнью как начальная терапия. Предпочтительные комбинации должны включать блокаторы РААС (иАПФ или БРА) с БКК или диуретиками, могут использоваться и другие комбинации пяти основных классов.	I	A
β-АБ рекомендуется комбинировать с любым из основных классов АГП в особых клинических ситуациях: стенокардия, ПИКС, ХСН, контроль ЧСС.	I	A
Рекомендуется начинать антигипертензивное лечение комбинацией двух препаратов, предпочтительно в одной таблетке (SPC). Исключение составляют пожилые "хрупкие" пациенты и пациенты с низким риском и гипертонией 1-го уровня (особенно если САД <150 мм рт.ст.).	I	B

Сокращения: АГП — антигипертензивные препараты, АД — артериальное давление, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина-II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, САД — систолическое артериальное давление, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

БРА, β-АБ, антиагреганты (кроме ацетилсалициловой кислоты)) пациентами с ИБС до возникновения COVID-19 ассоциировался со снижением риска летального исхода от COVID-19 [8];

3. Среди известных причин смерти пациентов через 3 и 6 мес. после перенесенной COVID-19 преобладали сердечно-сосудистые;

4. Через 6 мес. после перенесенной COVID-19 у 5,9% пациентов были зарегистрированы вновь возникшие ССЗ (ИБС, АГ, ОНМК и фибрилляция предсердий).

Заключение совета экспертов:

1. Считать сохраняющийся повышенный уровень тропонина на постгоспитальном этапе прогностическим маркером тяжелого течения ИБС и ХСН;

2. Пациенты с ИБС и перенесенным COVID-19 имеют повышенный риск нарушения липидного обмена и требуют дополнительного контроля уровня липопротеидов низкой плотности строго <1,4 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л. В качестве

гиполипидемической терапии, предпочтение следует отдавать ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины), при гипертриглицеридемии и второй линией следует назначать фибраты;

3. При наличии жалоб на перебои в работе сердца и выявляемую тахикардию рекомендовать назначение традиционных лекарственных средств для контроля сердечного ритма: β-АБ или недигидропиридиновые антагонисты кальция и/или ингибиторов I_f-каналов [17, 18] (табл. 1);

4. Для терапии вновь выявленной АГ рекомендовать придерживаться тактики с применением антигипертензивных препаратов, согласно клиническим рекомендациям по ведению данной группы пациентов [19] (табл. 2);

5. При возникновении ХСН *de novo*, а также ее декомпенсации у пациентов с анамнезом ХСН, рекомендовать приоритетное использование комплексной квадротерапии (БРА/ингибиторы неприлизина, β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепто-

Таблица 3

Жалобы и состояния в постковидном периоде у пациентов с СД 2 в зависимости от ИМТ

Жалобы и состояние		Через 3 мес.			Через 6 мес.		
		ИМТ <35 кг/м ²	ИМТ ≥35 кг/м ²	p	ИМТ <35 кг/м ²	ИМТ ≥35 кг/м ²	p
Одышка	нет	67/55%	10/31%	<0,05	55/79%	9/50%	<0,05
	да	56/45%	22/69%		15/21%	9/50%	
Потеря обоняния и/или вкуса	нет	154/99%	35/90%	<0,01	83/100%	19/91%	<0,01
	да	2/1%	4/10%		0/0%	2/9%	
Отделение мокроты	нет	154/99%	36/93%	<0,05	82/99%	19/91%	<0,05
	да	2/1%	3/7%		1/1%	2/9%	
Першение/боли в горле	нет	155/99%	37/95%				
	да	1/1%	2/5%				
Фибрилляция предсердий	нет	156/100%	38/97%				
	да	0/0%	1/3%				
Ухудшение самочувствия	нет	20/29%	10/59%				
	да	48/71%	7/41%				

Сокращение: ИМТ — индекс массы тела.

ров, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT-2 ингибиторы)) согласно консенсусу экспертов [21].

5. Влияние дисгликемии и ожирения на исход COVID-19 и выраженность постковидного синдрома. Важность гликемического контроля у пациентов с COVID-19 и СД — роль интенсивной инсулинотерапии

Согласно имеющимся международным данным, СД 2 характеризуется большим количеством неблагоприятных исходов на фоне COVID-19 [16, 22].

Для проведения всестороннего анализа влияния нарушений углеводного обмена на исходы COVID-19 все больные были разделены на следующие 4 группы: 1. СД 1 типа (СД 1), 2. СД 2, (обе группы имели анамнез по СД или гликированному гемоглобину ≥6,5%), 3. стрессорная гипергликемия, 4. ГКС-индуцированная гипергликемия. Две последние группы пациентов не имели диагностированного СД в анамнезе и/или гликированный гемоглобин составлял <6,5% и разделялись между собой фактом применения ГКС). Все пациенты были ранжированы по индексу массы тела (ИМТ).

Анализ данных регистра АКТИВ в отношении отдаленных последствий COVID-19 показывает, что одышка, агевзия, anosmia и отделение мокроты через 3 и 6 мес. после перенесенной COVID-19 встречались чаще у лиц с ожирением 2 степени и выше и СД 2, по сравнению с пациентами с СД 2 и ИМТ <35 кг/м² (табл. 3).

Анализ показал, что у пациентов с ожирением без СД не наблюдалось различий в частоте жалоб на постгоспитальном этапе по сравнению с группой больных с ожирением и наличием СД 2. Можно предположить, что именно ожирение, а не наличие СД 2 в постковидном периоде определяет риски пациента. Это косвенно подтверждается еще и тем, что

у пациентов с СД 1, не имеющих ожирение, значимо реже встречалось ухудшение клинического статуса по сравнению с пациентами, имеющими СД 2, ГКС-индуцированную гипергликемию, а также стрессорную гипергликемию.

Из всех видов дисгликемии именно впервые возникшая гипергликемия (прежде всего стрессорная, в меньшей степени ГКС-индуцированная гипергликемия) наиболее часто была ассоциирована с неблагоприятным течением COVID-19.

В постковидный период пациенты с ГКС-индуцированной и стрессорной гипергликемией предъявляли большее количество жалоб, в т.ч. на чувство сердцебиения, общую слабость и плохое самочувствие. Среди таких пациентов было диагностировано большее количество вновь выявленных заболеваний. Так, пациенты со стрессорной гипергликемией статистически чаще по сравнению с СД 2 демонстрировали впервые выявленную АГ через 3 мес. после реконвалесценции COVID-19. Важно отметить, что в регистре АКТИВ в постковидный период впервые возникшие ГКС-индуцированная и стрессорная гипергликемии в 94% и 91% случаев, соответственно, трансформировались в СД 2 с управлением традиционными сахароснижающими препаратами.

Таким образом, у неадаптированных к нарушениям углеводного обмена пациентов с впервые возникшей гипергликемией (стрессорная гипергликемия или ГКС-индуцированная) COVID-19 имела более неблагоприятное течение и реализовалась в более выраженный постковидный синдром, чем у пациентов с СД 1 или СД 2.

Заключение совета экспертов:

1. По данным регистра АКТИВ, ожирение обладает большей прогностической ценностью неблагоприятного течения COVID-19 в сравнении с наличием СД 2;

2. Ожирение с ИМТ ≥ 35 кг/м² является самостоятельным ФР более выраженного и длительного постковидного синдрома;

3. Пациентов с дебютом гипергликемии (стрессорная и ГКС-индуцированная гипергликемия) выделить в отдельную группу риска неблагоприятного течения и исходов COVID-19, которые нуждаются в более строгом гликемическом контроле в периинфекционный период, чем пациенты с СД 2, адаптированные к хронической/эпизодической гипергликемии;

4. Рекомендовано переходить на пероральную сахароснижающую терапию параллельно со снижением дозы вводимого инсулина короткого действия вплоть до его полной отмены. Предпочтение следует отдавать ингибиторам SGLT-2 (табл. 4).

Таблица 4

**Примеры ингибиторов SGLT-2
и режим их дозирования
для терапии дисгликемии у пациентов с COVID-19**

Препарат	Терапевтическая доза
Дапагlifлозин	10 мг 1 раз/сут.
Канагlifлозин	100 или 300 мг 1 раз/сут.
Эмпагlifлозин	10 или 25 мг 1 раз/сут.

6. ХБП и ОПП в рамках COVID-19

Анализ данных пациентов, включенных в регистр АКТИВ, позволил получить следующие результаты при оценке скорости клубочковой фильтрации (СКФ): 29,5% пациентов имели нормальную СКФ (>90 мл/мин); 49,6% пациентов имели вторую стадию ХБП (СКФ 60-89 мл/мин); стадии ХБП 3а, 3б, 4, 5 имели 14,4%, 4,7%, 1,3% и 0,6% пациентов, соответственно.

Пациенты, у которых развивалось ОПП, в основном имели терминальные стадии ХБП (4 и 5 стадии).

В течение первых 3 мес. после перенесенной COVID-19 умерли 1,8% пациентов с ХБП. Распределение умерших пациентов по СКФ: 0,4% имели СКФ >90 мл/мин; 1% — 60-89,99 мл/мин; 3,1% — 45-59,99 мл/мин; 9,7% — 30-44,99 мл/мин; 15% — 15-29,99 мл/мин; 11,1% — <15 мл/мин. Наибольшая смертность наблюдалась у пациентов с ХБП 4 и 5 стадии — 15% и 11,1% пациентов, соответственно. Следует отметить, что, согласно регистру АКТИВ, не наблюдалось достоверного увеличения сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ХБП (рис. 8, 9).

Спустя 6 мес. после перенесенной COVID-19 смертность у пациентов с ХБП не различалась по стадиям. Это связано с тем, что больные, имеющие продвинутые стадии ХБП, в основном скончались в первые 3 мес. после перенесенной COVID-19.

По данным различных авторов, риск развития ОПП при COVID-19 колеблется примерно от 0,5 до

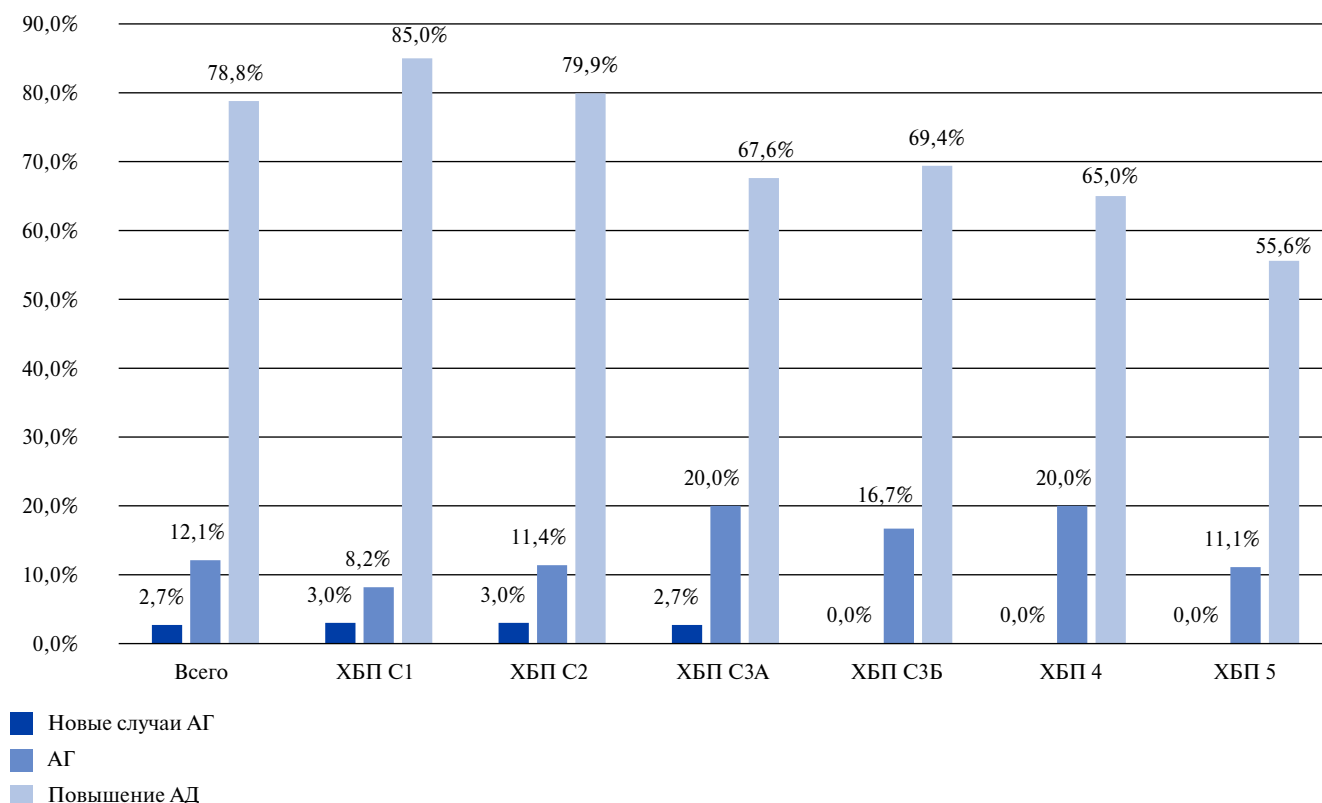


Рис. 8. Повышение артериального давления, АГ, новые случаи АГ в зависимости от исходного уровня СКФ — 3 мес. наблюдения.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек.

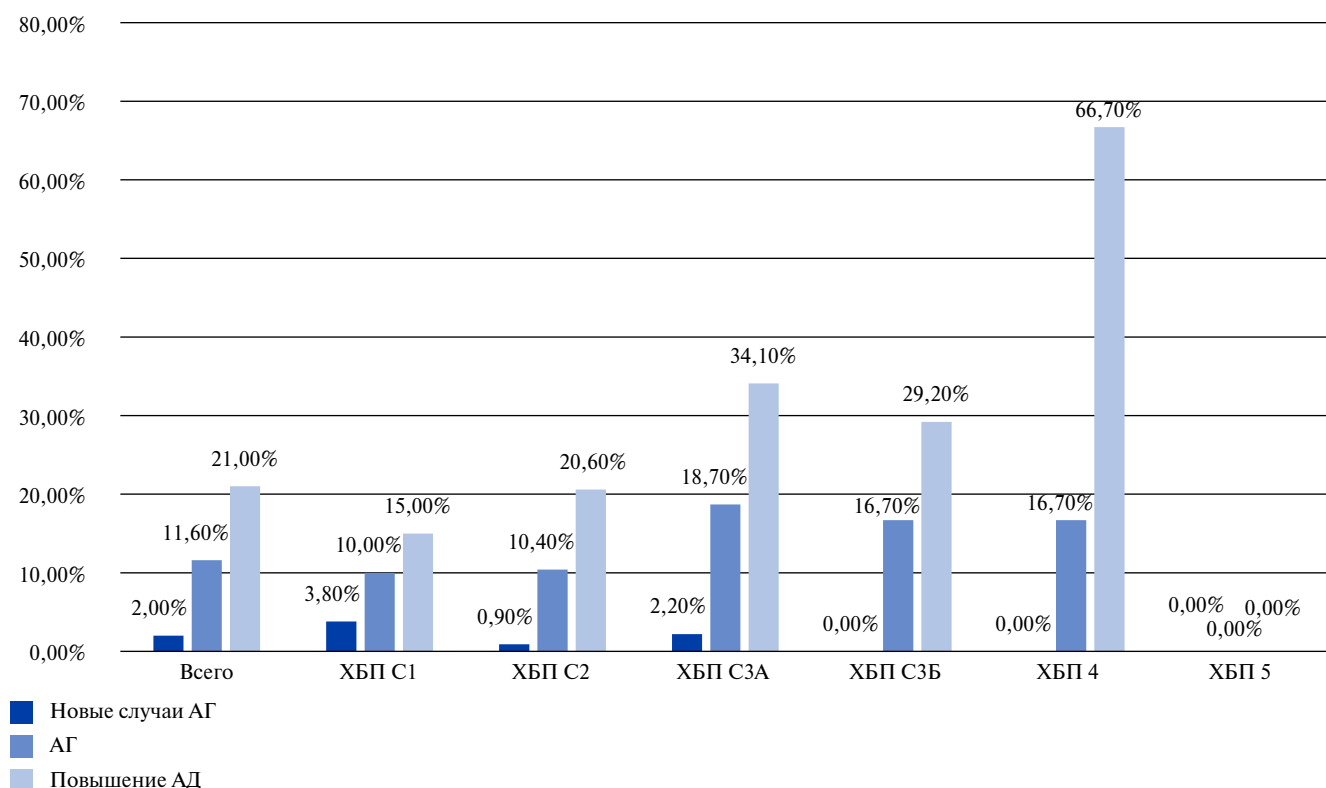


Рис. 9. Повышение артериального давления, АГ, новые случаи АГ в зависимости от исходного уровня СКФ — 6 мес. наблюдения.

Сокращения: АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертензия, ХБП — хроническая болезнь почек.

7% [23-26]. Если анализировать стационарных больных, то такая встречаемость возрастает от 2,9 до 10%. Среди больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии, риск развития ОПП повышается до 18-29% и обычно отмечается на 7-9-е сутки.

При анализе пациентов с ОПП из регистра АКТИВ было показано, что его развитие достоверно чаще встречается у больных с присоединением бактериальной инфекции, ИМТ >35 кг/м², сатурацией $<95\%$ и возрастом старше 65 лет. Следует отметить, что пациенты с ОПП имели более выраженный коморбидный фон, имея в среднем 2-3 сопутствующих заболевания.

Заключение совета экспертов:

1. В первую очередь применять синдромальный подход у лиц с затрудненной дифференциальной диагностикой между ОПП и ХБП. После восстановления почечной функции следует приступить к определению первопричины возникшего состояния. Такая тактика необходима ввиду зачастую затрудненного сбора анамнеза у пациентов, госпитализированных в стационар с поражением почек;

2. Считать основным ориентиром, определяющим функцию почек — расчетную СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Иные маркеры повреждения почек, такие как КІМ-1, липокалин-6, интерлейкин-18 и другие, нецелесообразны к применению в связи с невысокой доступностью;

3. Алгоритм ведения пациентов с ХБП и ОПП в постковидном периоде не должен отличаться от стандартных протоколов, разработанных для лечения данных состояний, вызванных другими причинами, ассоциированными с другими болезнями [27, 28];

4. С целью нефропротективной терапии использовать иАПФ и сартаны. По показаниям следует рассмотреть вопрос о применении ингибиторов SGLT-2.

7. Вопросы назначения ИПП в постковидном периоде

Среди антисекреторных препаратов наиболее часто назначаемыми являются ИПП. Целый ряд пациентов до COVID-19 принимали ИПП для лечения гастрита, язвенной болезни, синдрома диспепсии, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, профилактики гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), курсами или базисно. Всем пациентам, госпитализированным с COVID-19, и некоторым амбулаторным больным назначают антикоагулянты и НПВП, что повышает риск эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и кровотечений из уже имеющихся эрозий. Для гастропротекции практически всем пациентам в период госпитализации назначали ИПП. У полиморбидных больных, получающих политерапию, рациональным выбором являются ИПП с меньшим риском межлекарственных взаимодействий — пантопразол и рабепразол. ИПП относятся к препаратам с широким терапевтическим

Таблица 5

Примеры назначения ИПП
и режим их дозирования у пациентов с COVID-19

Препарат	Разовая доза	Суточная доза	Кратность приема
Омепразол	20-40 мг	20-80 мг	1-2 раза/сут.
Рабепразол	10-20 мг	10-20 мг	1 раз/сут.
Пантопризол	20-40 мг	40-80 мг	1-2 раза/сут.
Эзомепразол	20-40 мг	20-40 мг	1 раз/сут.
Лансопризол	15-30 мг	15-60 мг	1-2 раза/сут.
Декслансопризол	30-60 мг	30-60 мг	1 раз/сут.

диапазоном доз и редко приводят к серьезным нежелательным эффектам. Тем не менее при неконтролируемом назначении ИПП вследствие длительной гипохлоргидрии ухудшается всасывание кальция, магния, железа и витамина В₁₂, что может приводить к анемии, остеопорозу, судорожному синдрому. Существует риск поражения почек — развития ОПП и острого тубулоинтерстициального нефрита, развития микроскопического колита, клостридиальной и других желудочно-кишечных инфекций. Поражение ЖКТ может быть связано с изменением микробиоты на фоне даже коротких курсов ИПП, что может приводить развитию клостридиальной инфекции и синдрому избыточного бактериального роста [29-31].

Негативные последствия от приема ИПП имеют дозозависимый эффект. Так, при назначении ИПП 1 раз/сут. риск инфицирования увеличивался в 2 раза, в то время как при двукратном применении — риск был выше в 4 раза [32].

Пациенты с лихорадкой на фоне COVID-19 бесконтрольно принимают НПВП, что приводит к развитию НПВП-ассоциированной гастроэнтеропатии — эрозивно-язвенному поражению и кровотечениям. Длительный прием НПВП был ассоциирован с повышенным риском фатального течения COVID-19 в 1,5 раза, а риск тяжелого течения был выше почти в 3 раза [33].

Препаратом выбора для профилактики НПВП-ассоциированной гастроэнтеропатии может быть ребамипид, что обусловлено его универсальным цитопротективным действием на все этажи ЖКТ и влиянием на синдром повышенной эпителиальной проницаемости. Суточная доза препарата составляет 300 мг (по 100 мг 3 раза/сут.). Максимальная длительность терапии ребамипидом не должна превышать 8 нед. Препарат может быть рекомендован как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИПП. В последние месяцы были опубликованы результаты ряда открытых сравнительных исследований эффективности ребамипида при COVID-19 [34] (табл. 5).

Заключение совета экспертов:

1. Для снижения частоты кровотечений из ЖКТ необходим мониторинг ФР повреждения ЖКТ,

включая лекарственно-индуцированное повреждение НПВП, контроль прогрессирования хронических заболеваний ЖКТ, своевременную коррекцию дозы лекарственных препаратов при снижении функции почек, печени, учет межлекарственных взаимодействий;

2. Рекомендовать прием ИПП только пациентам с кислотозависимыми заболеваниями и пациентам высокого риска эрозивно-язвенного поражения верхних отделов ЖКТ [35];

3. При политерапии и у полиморбидных пациентов целесообразно назначение пантопризола или рабепразола как ИПП с минимальным риском межлекарственных взаимодействий;

4. Длительный прием ИПП вызывает класс-зависимые нежелательные побочные эффекты, обусловленные гипохлоргидрией. Подбирается минимально эффективная доза ИПП, позволяющая контролировать симптомы кислотозависимых заболеваний;

5. Рекомендовать прием ребамипида пациентам высокого риска гастроэнтеропатии, а также при наличии противопоказаний для ИПП. Применение: как в виде монотерапии, так и в комбинации с ИПП. Длительность терапии ребамипидом не должна превышать 8 нед. [34].

8. Антибиотик-ассоциированные поражения пищеварительной системы в период пандемии COVID-19

Антибиотик-ассоциированные поражения пищеварительной системы в период пандемии COVID-19 связаны с повсеместным широким назначением азитромицина (повышение риска в 2,5 раза), респираторных фторхинолонов (риск выше в 6 раз), цефалоспоринов 3 поколения (риск выше в 5 раз), антибиотиков пенициллинового ряда (повышение риска в 3,5 раза), зачастую при отсутствии показаний для проведения данной терапии [29, 30]. В структуре инфекционных причин антибиотик-ассоциированной диареи (ААД) преобладает бактерия *Clostridium difficile*, что требует особого внимания, учитывая риск развития тяжелых осложнений, вплоть до летального исхода. Кроме того, токсигенные штаммы способствуют развитию *Clostridium difficile*-ассоциированной болезни с рецидивирующим течением. Коморбидные состояния, такие как заболевания сердечно-сосудистой системы, СД, а также применение ИПП и пожилой возраст, являются ФР развития ААД, включая *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь у пациентов, как в острый период COVID-19, так и в постковидный период [36]. При появлении диарейного синдрома на фоне терапии или в течение 8 нед. после прекращения приема антимикробных препаратов необходимо обследовать пациента на патогены в стуле, включая токсигенные штаммы *Clostridium difficile* и *Klebsiella oxytoca*, которые лидируют в структуре нозокомиальной постковидной ААД (табл. 6, 7).

Таблица 6

**Схема терапии колита клостридиальной этиологии
у пациентов с COVID-19**

Клиническая ситуация	Клиника	Терапия	Дозировки
Первый эпизод Нетяжелое течение	Лейкоциты $\leq 15 \cdot 10^9$; Креатинин $\leq 1,5$ мг/дл (130 мкмоль/л)	Ванкомицин внутрь	125 мг 4 раза/сут. 10 дней
		Фидаксимицин внутрь (не зарегистрирован в РФ)	200 мг 2 раза/сут. 10 дней
		Метронидазол внутрь	500 мг 3 раза/сут. 10 дней
Первый эпизод Тяжелое течение	Лейкоциты $> 5 \cdot 10^9$; Креатинин $> 1,5$ мг/дл (130 мкмоль/л)	Ванкомицин внутрь	125-250 мг 4 раза/сут. 10 дней
		Фидаксимицин внутрь	200 мг 2 раза/сут. 10 дней
Первый эпизод Фульминантное течение	Гипотензия или шок или илеус или мегаколон	Ванкомицин внутрь	500 мг 4 раза/сут.
		+ ванкомицин ректально	500 мг 1 раз/сут.
		+ метронидазол внутривенно	500 мг 4 раза/сут.

Таблица 7

**Схема терапии рецидива колита клостридиальной этиологии
у пациентов после перенесенного COVID-19**

Клиническая ситуация	Терапия	Дозировки
Первый рецидив	Ванкомицин внутрь (если был метронидазол)	125 мг 4 раза/сут. 10 дней
	Фидаксимицин внутрь (если был ванкомицин)	200 мг 2 раза/сут. 10 дней
	Ванкомицин внутрь	125 мг 4 раза/сут. 10-14 дней, затем 125 мг 2 раза/сут. 7 дней, затем 1 раз/сут. 7 дней, затем каждые 2 или 3 дня 2-8 нед.
Второй и последующие рецидивы	Фидаксимицин внутрь (если был ванкомицин)	200 мг 2 раза/сут. 10 дней
	Ванкомицин внутрь (если был метронидазол)	125 мг 4 раза/сут. 10-14 дней, затем 125 мг 2 раза/сут. 7 дней, затем 1 раз/сут. 7 дней, затем каждые 2 или 3 дня 2-8 нед.; 125 мг 4 раза/сут. 10 дней
	Ванкомицин внутрь, затем рифаксимин внутрь	400 мг 3 раза/сут. 20 дней

ААД — это ятрогенное заболевание, риск развития которого может быть снижен оптимизацией антибактериальной терапии. Следует четко и строго определять показания к антибактериальной терапии, рационально подходить к выбору антибиотика при развитии бактериальных осложнений COVID-19, применять пробиотики вместе с антибиотиками и после завершения курса терапии. У пациентов с ААД на фоне COVID-19 рекомендованы как моноштаммовые, так и мультиштаммовые пробиотики.

Заключение совета экспертов:

1. Следует четко и строго определять показания к антибактериальной терапии, рационально подходить к выбору антибиотика при развитии бактериальных осложнений COVID-19.

2. У пациентов с COVID-19 применение пробиотиков на фоне антимикробной терапии и после завершения курса антибиотиков снижает риск развития ААД, включая *Clostridium difficile*-ассоциированную болезнь.

3. Рекомендовать использование ванкомицина в качестве препарата первой линии терапии антибиотик-ассоциированного колита клостридиальной этиологии [30].

4. Рекомендовать использовать метронидазол препаратом второй линии терапии антибиотик-ассоциированного колита клостридиальной этиологии [30].

Заключение совета экспертов, основные положения

1. При отсутствии или низком (пороговом) уровне антител в ранние сроки после выздоровления (<6 мес.) обосновано проведение вакцинации;

2. При сохранении у пациентов одышки на протяжении 2-3 мес. после перенесенной COVID-19 рекомендовано проводить дообследование у врача-терапевта, пульмонолога, кардиолога для уточнения причины;

3. Не рекомендовано назначение антифибротических препаратов, применяющихся для лечения прогрессирующих легочных фиброзов (нинтеданиб, пирфинедон и др.), ввиду недостаточного количества данных по их эффективности у пациентов с перенесенной COVID-19 в научной литературе;

4. Считать перенесенный COVID-19 самостоятельным ФР формирования тромбозов;

5. Рассматривать Д-димер как маркер воспаления и его возможную ассоциацию с неблагоприятным

прогнозом смерти от COVID-19 только на госпитальном этапе;

6. Не считать уровень Д-димера на госпитальном этапе единственным или ключевым показателем для назначения антикоагулянтной терапии на госпитальном этапе и ее продолжения после выписки, т.к. он не является специфичным маркером тромботических рисков и может учитываться только при отрицательном результате в качестве исключения тромбоза;

7. Считать сохраняющийся повышенный уровень тропонина на постгоспитальном этапе прогностическим маркером тяжелого течения ИБС и ХСН;

8. Пациенты с ИБС и перенесенным COVID-19 имеют повышенный риск нарушения липидного обмена и требуют дополнительного контроля уровня липопротеидов низкой плотности строго $<1,4$ ммоль/л, триглицеридов $<1,7$ ммоль/л. В качестве гиполипидемической терапии предпочтение следует отдавать ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статины), при гипертриглицеридеми и второй линией препаратов следует назначать фибраты;

9. При возникновении ХСН *de novo*, а также ее декомпенсации у пациентов с анамнезом ХСН, рекомендовать приоритетное использование комплексной квадротерапии (БРА/ингибиторы неприлизина, β -АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы SGLT-2) согласно консенсусу экспертов;

10. Ожирение обладает большей прогностической ценностью неблагоприятного течения COVID-19 в сравнении с наличием СД 2;

11. Рекомендовано переходить на пероральную сахароснижающую терапию параллельно со сниже-

нием дозы вводимого инсулина короткого действия вплоть до его полной отмены. Предпочтение следует отдавать ингибиторам SGLT-2;

12. Считать основным ориентиром, определяющим функцию почек — расчетную СКФ по формуле СКД-ЕРІ. Иные маркеры повреждения почек, такие как КІМ-1, липокалин-6, интерлейкин-18 и другие, нецелесообразны к применению в связи с невысокой доступностью;

13. Алгоритм ведения пациентов с ХБП и ОПП в постковидном периоде не должен отличаться от стандартных протоколов, разработанных для лечения данных состояний, вызванных другими причинами, ассоциированными с другими болезнями;

14. С целью нефропротективной терапии использовать иАПФ и сартаны. По показаниям следует рассмотреть вопрос о применении ингибиторов SGLT-2;

15. Для снижения частоты кровотечений из ЖКТ необходим мониторинг ФР повреждения ЖКТ, включая лекарственно-индуцированное повреждение НПВП, контроль прогрессирования хронических заболеваний ЖКТ, своевременную коррекцию дозы лекарственных препаратов при снижении функции почек, печени, учет межлекарственных взаимодействий;

16. При политерапии и у полиморбидных пациентов целесообразно назначение пантопразола или рабепразола как ИПП с минимальным риском межлекарственных взаимодействий.

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

Литература/References

- World Health Organization (WHO). <https://www.who.int>.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK). NICE Guideline 2020;(188). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567264/>.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. The International Registry "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 (ACTIV SARS-CoV-2) Infection in Adult Patients": methodology and design. *Kardiologiya*. 2020;60(11):35-7. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)": методология и дизайн. *Кардиология*. 2020;60(11):35-7. doi:10.18087/cardio.11.n1398.
- Goërtz YM, VanHerck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ OpenRes*. 2020;6(4):00542-2020. doi:10.1183/23120541.00542-2020.
- Temporary guidelines "Medical rehabilitation after a new coronavirus infection (COVID-19). Version 2 (31.07.2020)" (approved by the Ministry of Health of Russia). (In Russ.) Временные методические рекомендации "Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 2 (31.07.2020)" (утв. Минздравом России). https://xn--80aesfpebagmflc0a.xn--p1ai/ai/doc/461/attach/28052020_Preg_COVID-19_v1.pdf.
- Li Y, Zhao K, Wei H, et al. Dynamic relationship between D-dimer and COVID-19 severity. *Br J Haematol*. 2020;190(1):e24-e27. doi:10.1111/bjh.16811.
- Thachil J, Tang N, Gando S, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1023-6. doi:10.1111/jth.14810.
- Shlyakhto VV, Arutyunov GP, Belenkov YuN, et al. Use of Statins, Anticoagulants, Antiplatelet and Antiarrhythmic Drugs in Patients With COVID-19. The Agreed Experts' Position of Russian Society of Cardiology, Eurasian Association of Therapists, National Society on Atherothrombosis, Societies of Experts in Urgent Cardiology, Eurasian Arrhythmology Association. *Kardiologiya*. 2020;60(6):4-14. (In Russ.) Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. и др. Применение статинов, антикоагулянтов, антиагрегантов и антиаритмических препаратов у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(6):4-14. doi:10.18087/cardio.2020.6.n1180.
- Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(6):941-56. doi:10.1002/ehfj.1915.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(10):1169-86. doi:10.1002/ehfj.1531.
- Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. The International Registry "Analysis of the dynamics of Comorbid diseases in patients who have been infected with SARS-CoV-2": analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ 1000 пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4165. doi:10.15829/1560-4071-2020-4165.
- Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19. *Heart*. 2020;106(15):1132-41. doi:10.1136/heartjnl-2020-31.
- Shlyakhto EV. State and prospects for the development of cardiology care in the Russian Federation. Meeting of the Profile Commission on Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow [Powerpoint presentation]. 2018. (In Russ.) Шляхто Е.В. Состояние и перспективы развития кардиологической помощи в Российской Федерации. Заседание Профильной комиссии по кардиологии МЗ РФ, Москва [презентация Powerpoint]. 2008. <https://cardioweb.ru/glavnyj-vneshtatnyj-spetsialist-kardiolog-minzdrava-rossii/item/1998-profilnaya-komissiya>.

14. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. International register "Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors" (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of predictors of short-term adverse outcomes in COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4470. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Международный регистр "Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2" (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4470. doi:10.15829/1560-4071-2021-4470.
15. Characteristics of COVID-19 patients dying in Italy: report based on available data on March 20th, 2020 COVID-19 Surveillance Group — Rome, Italy: Istituto Superiore Di Sanita, 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_20_marzo_eng.pdf
16. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Kozioleva NA, et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists, on strategies for clinical management of patients with comorbidities infected with SARS-Cov-2. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):108-124. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Козиолева Н.А. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по вопросам тактики ведения пациентов с коморбидной патологией, инфицированных SARS-Cov-2. *Терапевтический архив*. 2020;92(9):108-124. doi:10.26442/00403660.2020.09.000703.
17. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
18. Chazova IE, ZhernakovaYuV on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.) Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi:10.26442/2075082X.2019.190179.
19. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2019;40(5):475. doi:10.1093/eurheartj/ehy686.
20. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
21. Writing Committee; Maddox TM, Januzzi Jr JL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(6):772-810. doi:10.1016/j.jacc.2020.11.022.
22. Shlyakhto EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.) Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П. и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.
23. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
24. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;201585. doi:10.1001/jama.2020.1585.
25. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):e26.
26. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. Clinical Characteristics of Fatal and Recovered Cases of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: A Retrospective Study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261-7. doi:10.1097/CM9.0000000000000824.
27. Association of Nephrologists. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). 2021. (In Russ.) Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации Хроническая болезнь почек (ХБП). 2021. https://www.rusnephrology.org/wpcontent/uploads/2020/12/CKD_final.pdf.
28. Association of Nephrologists. Scientific Society of Nephrologists of Russia. Association of Anesthesiologists-Resuscitators of Russia. National Society of Specialists in the Field of Hemapheresis and Extracorporeal Hemocorrection. Clinical recommendations. Acute kidney injury (AKI). 2020. (In Russ.) Ассоциация нефрологов. Научное общество нефрологов России. Ассоциация анестезиологов-реаниматологов России. Национальное общество специалистов в области гемфереза и экстракорпоральной гемокоррекции. Клинические рекомендации "Острое повреждение почек (ОПП)". 2020. https://www.rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/AKI_final.pdf.
29. Langford BJ. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Mic Inf*. 2020;26(12):1622-9. doi:10.1016/j.cmi.2020.07.016.
30. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis*. 2018;66:e1-48. doi:10.1093/cid/cix1085.
31. Savarino V, Marabotto E, Furnari M, et al. Latest insights into the hot question of proton pump inhibitor safety — a narrative review. *Dig Liver Dis*. 2020;52(8):842-52. doi:10.1016/j.dld.2020.04.020.
32. Lee SW, Ha EK, Yeniova AO, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021;70(1):76-84. doi:10.1136/gutjnl-2020-322248.
33. Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Increased Risk of COVID-19 Among Users of Proton Pump Inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(10):1707-15. doi:10.14309/ajg.0000000000000798.
34. Drapkina OM, Mayev IV, Bakulin IG, et al. Provisional guidelines: "Diseases of the digestive organs in conditions of a pandemic new coronavirus infection (COVID-19)". Version 2. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2021;25(5-2):4-41. (In Russ.) Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации: "Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)". Версия 2. *Профилактическая медицина*. 2021;25(5-2):4-41. doi:10.17116/profmed2021240524.
35. Robb CT, Goepf M, Rossi AG, Yao, C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, prostaglandins, and COVID-19. *Br J Pharmacol*. 2020;177:4899-920. doi:10.1111/bph.15206.
36. Páramo-Zunzunegui J, Ortega-Fernández I, Calvo-Espino P, et al. Severe Clostridium difficile colitis as potential late complication associated with COVID-19. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(7):e176-e179. doi:10.1308/rcsann.2020.0166.



Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии

Руководители Рабочей группы: Васюк Ю. А. *, Гендлин Г. Е.

Члены Рабочей группы: Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Баранова И. В., Виценя М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеищikov Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Л. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатков И. Е., Якушин С. С., Беленков Ю. Н.

Ключевые слова: химиотерапия, лучевая терапия, таргетная терапия, профилактика кардиотоксичности, лечение кардиотоксичности.

Отношения и деятельность: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yvasyuk@yandex.ru

Рукопись получена 16.09.2021

Принята к публикации 20.09.2021



Для цитирования: Васюк Ю. А., Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Шупенина Е. Ю., Баллюзек М. Ф., Баранова И. В., Виценя М. В., Давыдкин И. Л., Дундуа Д. П., Дупляков Д. В., Затеищikov Д. А., Золотовская И. А., Конради А. О., Лопатин Ю. М., Моисеева О. М., Недогода С. В., Недошивин А. О., Никитин И. Г., Полтавская М. Г., Потиевская В. И., Репин А. Н., Сумин А. Н., Зотова Л. А., Тумян Г. С., Шляхто Е. В., Хатков И. Е., Якушин С. С., Беленков Ю. Н. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4703. doi:10.15829/1560-4071-2021-4703



Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy

Task Force: Vasyuk Yu. A. * (Chairman), Gendlin G. E. (Chairman), Emelina E. I., Shupenina E. Yu., Ballyuzek M. F., Baranova I. V., Vitsenya M. V., Davydkin I. L., Dundua D. P., Duplyakov D. V., Zateishchikov D. A., Zolotovskaya I. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Moiseeva O. M., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nikitin I. G., Poltavskaya M. G., Potievskaya V. I., Repin A. N., Sumin A. N., Zotova L. A., Tumyan G. S., Shlyakhto E. V., Khatkov I. E., Yakushin S. S., Belenkov Yu. N.

Keywords: chemotherapy, radiation therapy, targeted therapy, prevention of cardiotoxicity, treatment of cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:

yvasyuk@yandex.ru

Received: 16.09.2021 **Accepted:** 20.09.2021

For citation: Vasyuk Yu. A., Gendlin G. E., Emelina E. I., Shupenina E. Yu., Ballyuzek M. F., Baranova I. V., Vitsenya M. V., Davydkin I. L., Dundua D. P., Duplyakov D. V., Zateishchikov D. A., Zolotovskaya I. A., Konradi A. O., Lopatin Yu. M., Moiseeva O. M., Nedogoda S. V., Nedoshivin A. O., Nikitin I. G., Poltavskaya M. G., Potievskaya V. I., Repin A. N., Sumin A. N., Zotova L. A., Tumyan G. S., Shlyakhto E. V., Khatkov I. E., Yakushin S. S., Belenkov Yu. N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4703. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4703

Список сокращений и условных обозначений

АВ — атриовентрикулярный(ая)	РМЖ — рак молочной железы
АГ — артериальная гипертензия	СД — сахарный диабет
АД — артериальное давление	СН — сердечная недостаточность
АТ — артериальный тромбоз	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
АТО — атеротромботические осложнения	ССО — сердечно-сосудистые осложнения
АТФ — аденозинтрифосфорная кислота	ССР — сердечно-сосудистый риск
АЦ — антрациклины	ТГ — триглицериды
БАБ — бета-адреноблокаторы	ТГВ — тромбоз глубоких вен
ББК — блокаторы кальциевых каналов	ТК — тирозинкиназа
БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II	ТКИ — ингибитор тирозинкиназы
ВТЭ — венозная тромбоэмболия	ТМА — тромботическая микроангиопатия
ВТЭО — венозные тромбоэмболические осложнения	ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
вЧТn — высокочувствительные тропонин	ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание	ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности
ДИ — доверительный интервал	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота	ХТ — химиотерапия
ЖК — жирные кислоты	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЗНО — злокачественные новообразования	ЧСС — частота сердечных сокращений
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ФВ — фракция выброса
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ФКР — фосфокреатин
ИИКК — ингибиторы иммунных контрольных точек	ФР — факторы риска
ИМ — инфаркт миокарда	ФП — фибрилляция предсердий
ИМТ — индекс массы тела	ЭКГ — электрокардиография
КА — коронарная артерия	ЭхоКГ — эхокардиография
КМП — кардиомиопатия	2D — двухмерный
КР — кардиореабилитация	3D — трехмерный
КТ — компьютерная томография	ASCO — Американское онкологическое общество
ЛЖ — левый желудочек	BNP — мозговой натрийуретический пептид
ЛТ — лучевая терапия	cTn — сердечный тропонин
МИБГ — метайодбензилгуанидин	HER ₂ (ErbB2) — 2-й рецептор эпидермального фактора роста человека
МРО — миелопероксидаза	ESC — Европейское общество кардиологов
МРТ — магнитно-резонансная томография	ESMO — Европейское общество клинической онкологии
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	GLS — глобальная продольная деформация
ОЗ — онкологические заболевания	IL-33 — интерлейкин-33
ОКС — острый коронарный синдром	NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ОР — отношение рисков	QTc — скорректированный интервал QT на электрокардиограмме
ОХС — общий холестерин	ST2 — растворимый супрессор опухоленности 2
ОШ — отношение шансов	STE — speckle-tracking эхокардиография
ПЖ — правый желудочек	TAVR — транскатетерная замена аортального клапана
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты	VEGF — фактор роста эндотелия сосудов
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования	

Введение

В настоящее время онкологические заболевания (ОЗ) являются одной из основных причин смертности. При этом современная противоопухолевая терапия, включающая химиотерапию (ХТ), лучевую терапию (ЛТ) и таргетную терапию, позволяет сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет. Однако применение многих противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых, сердечно-сосудистых осложнений (ССО), получивших название “кардиотоксичность”. Под этим термином подразумевается индуцированное ХТ снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за счет его гипокинезии, с появлением симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. В настоящее время это понятие существенно расширилось за счет многочисленных нежелательных явлений и ССО, вызываемых ХТ и таргетными препаратами [2]. К ним помимо систолической и/или диастолической дисфункции миокарда и ХСН относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) или легочная гипертензия, инсульты, перикардиты, поражение клапанного аппарата, аритмии, тромбозы и тромбоэмболии, кровотечения. Все эти осложнения крайне неблагоприятно влияют на прогноз онкологических больных. Именно поэтому кардиотоксичность противоопухолевой терапии стала главной причиной смертности у онкологических пациентов, не связанной с заболеванием раком, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Ранняя диагностика ССО нередко приводит к предотвращению неблагоприятных событий, а иногда их гипердиагностика сопровождается неуместным прерыванием жизненно важного для пациента лечения ОЗ.

Эпидемиология кардиотоксичности противоопухолевой терапии

В настоящее время злокачественные новообразования (ЗНО) являются одной из основных причин смертности в промышленно развитых странах, уступая пальму первенства лишь сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). По данным Всемирной организации здравоохранения в 2015г от рака умерли 8 млн человек, а в 2018г смертность от ЗНО достигла 9,6 млн человек [3]. За последние два десятилетия темпы прироста заболеваемости ЗНО превысили годовой темп прироста населения [4]. Так, в 2018г заболеваемость ЗНО в мире достигла 17 млн человек, при этом 9,8 млн из них нуждались в химиотерапевтическом лечении, а согласно базе данных GLOBOCAN, в 2020г в мире было выявлено >19 млн новых случаев ЗНО, что превышает аналогичные значения в 2019г более чем на 1 млн [3].

По прогнозам международного экспертного сообщества заболеваемость раком в 2040г достигнет 26 млн человек, а потребность в химиотерапевтическом лечении возникнет у 15 млн человек. Таким образом, относительное увеличение потребности в противоопухолевой терапии в ближайшие 20 лет составит 53% [5]. Современные стратегии ведения онкологических пациентов, включающие первичную профилактику, раннее выявление, длительный мониторинг и современную противоопухолевую ХТ, таргетную и ЛТ, позволяют снизить смертность, сохранять жизнь и социальную адаптацию онкологическим больным в течение многих лет [6-8]. Так, 5-летняя выживаемость при ранней стадии рака молочной железы (РМЖ) увеличилась с 79% в 1990г и до 88% в 2012г. Аналогичная тенденция отмечена при лечении некоторых других солидных опухолей и онкогематологических заболеваний, включая неходжкинскую лимфому и рак тестикул [6]. Ожидается, что в течение следующего десятилетия число длительно живущих после лечения рака увеличится примерно на 30% и к 2022г только в США достигнет примерно 18 млн человек. Однако применение многих противоопухолевых препаратов ограничено из-за их побочных, в ряде случаев тяжелых, кардиотоксических эффектов и осложнений, таких как ИБС, систолическая или диастолическая дисфункция миокарда, токсическая кардиомиопатия (КМП), ХСН, АГ или легочная гипертензия, инсульты, мио- и перикардиты, поражение клапанного аппарата сердца, аритмии, тромбозы, кровотечения, тромбоэмболии, крайне неблагоприятно влияющих на прогноз этих больных [6-13]. Именно поэтому различные проявления кардиотоксичности стали второй ведущей причиной заболеваемости и смертности среди выживших после лечения рака пациентов, прошедших лечение химиотерапевтическими препаратами [6-11], токсические эффекты которых нередко носят аддитивный или синергический характер. Хотя некоторые из этих сердечно-сосудистых побочных эффектов необратимы и вызывают развитие быстро прогрессирующих ССЗ, другие вызывают лишь временную дисфункцию без видимых долгосрочных последствий [14]. В этой связи кардиотоксичность противоопухолевой терапии в последние годы все чаще оказывается в центре внимания российских ученых и их иностранных коллег, однако многие аспекты этой важной междисциплинарной проблемы до настоящего времени остаются малоизученными. Несмотря на то, что в последние годы был достигнут определенный уровень успешности в управлении риском кардиотоксичности, вызванной ХТ, стало очевидным, что у этих пациентов нередко могут возникать и отсроченные проявления кардиотоксичности, чаще всего приводящие к нарушению сократительной функции миокарда, развитию токсической КМП, характеризующейся крайне негативным прогнозом [15].

ЛТ на область грудной клетки у онкологических больных также может приводить к радиационно-индуцированным заболеваниям сердца, включая ИБС, перикариты, фиброз миокарда, заболевания клапанного аппарата сердца. Однако связанные с ней изменения выявляются, как правило, спустя многие годы после воздействия ионизирующего излучения [16].

Частота ССО, вызванных противоопухолевой терапией, широко варьирует в зависимости от режима применяемой ХТ и ЛТ рака, ее продолжительности, дозы химиопрепаратов, возраста, пола и сопутствующих заболеваний онкологических пациентов [17–22]. ССЗ являются доминирующей причиной смертности у больных РМЖ старше 50 лет [23] и более распространенным фактором повышенной смертности среди пожилых людей, выживших после лечения рака [10, 11, 18, 23]. Но ССЗ не всегда вызваны кардио- и вазотоксичностью противоопухолевой терапии, их наличие может быть следствием естественной инволюции сердечно-сосудистой системы у пожилых пациентов. Однако влияние противоопухолевого лечения на ССЗ в общей популяции взрослых, выживших после рака, изучено недостаточно. Из проспективных исследований, проведенных в педиатрической популяции, можно получить лишь некоторое представление о влиянии ХТ и ЛТ на сердечно-сосудистую смертность взрослых людей. Так, исследование выживших после лечения рака в детском возрасте пациентов показало, что через 15–25 лет после противоопухолевого лечения частота сердечно-сосудистой смертности у них была в 8,2 раз выше, чем в средней популяции, ранжированной по возрасту и полу [23, 24]. У выживших после противоопухолевой терапии, проведенной в детском возрасте, по сравнению с контрольной группой, частота ХСН увеличилась в 15 раз, ССЗ — в 10 раз, а инсульта — в 9 раз [25]. Эти результаты имеют важное значение для формирования стратегии лечения взрослых пациентов, переживших рак, у которых последствия старения усугубляются потенциальным пагубным воздействием противоопухолевого лечения, проведенного в прошлом. Широкое использование классических химиотерапевтических препаратов, а также разработка и клинические испытания более, чем 1500 новых противоопухолевых соединений [26] позволяют предположить, что их побочные сердечно-сосудистые эффекты будут возникать все чаще. Кроме того, поскольку доклинический скрининг побочных эффектов проводится далеко не всегда и не везде, с большой вероятностью можно предположить, что новые противоопухолевые препараты будут создавать серьезные проблемы в сердечно-сосудистой клинической практике на долгие годы [27]. В этой связи перед онкологами возникает важная проблема поиска наиболее оптимальных вариантов лечения рака без негативного воздействия на сер-

дечно-сосудистую систему. Эта проблема послужила основанием для создания кардиоонкологии, как нового научного направления, возникшего в результате целенаправленного поиска ранних проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии, разработки принципов ее первичной и вторичной медикаментозной профилактики, кардиореабилитации (КР) и мероприятий, необходимых для оптимизации ухода за онкологическими больными, независимо от того, получают ли они лечение в данный момент или успешно пролечились ранее.

В заключение этого раздела необходимо отметить, что, хотя первые упоминания о ССО ХТ, в т.ч. о клинически выраженной и крайне злокачественно протекающей ХСН, в литературе впервые появились в 70-х годах прошлого столетия, однако потребовалось несколько десятилетий, чтобы полноценно оценить масштабы проблемы кардиотоксичности у онкологических пациентов.

Патогенетические механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии

Полное описание механизмов кардиотоксичности выходит за рамки задач настоящего документа, однако понимание основных звеньев ее патогенеза позволяет сформировать потенциальную стратегию предупреждения, ранней диагностики и лечения, а также реабилитационных мероприятий при кардиоонкологических осложнениях ХТ. Многие противоопухолевые препараты с различным механизмом действия имеют одинаковые кардиотоксические эффекты. В зависимости от обратимости повреждения миокарда эти эффекты часто делятся на два типа [21].

Химиопрепараты первого типа (например, антрациклины (АЦ)) вызывают непосредственную гибель кардиомиоцитов, что приводит к необратимому повреждению миокарда, степень которого зависит от кумулятивной дозы препарата. Химио- и таргетные препараты второго типа (например, трастузумаб) приводят к обратимой дисфункции кардиомиоцитов после прекращения приема лекарственного средства (рис. 1). Второй тип кардиотоксичности обусловлен митохондриальными и протеиновыми повреждениями и не зависит от кумулятивной дозы препарата. Хотя механизмы и последствия кардиотоксичности двух классов лекарств явно различаются, следует осторожно использовать терминологию, подразумевающую, что токсичность второго типа обязательно обратима и протекает без длительно существующих осложнений, что, однако, не всегда подтверждается данными клинических испытаний [21]. По-видимому, это объясняется тем, что данная классификация не учитывает все факторы, способствующие развитию кардиотоксичности. Например, трастузумаб относится ко II типу кардиотоксичности, но у пациентов,

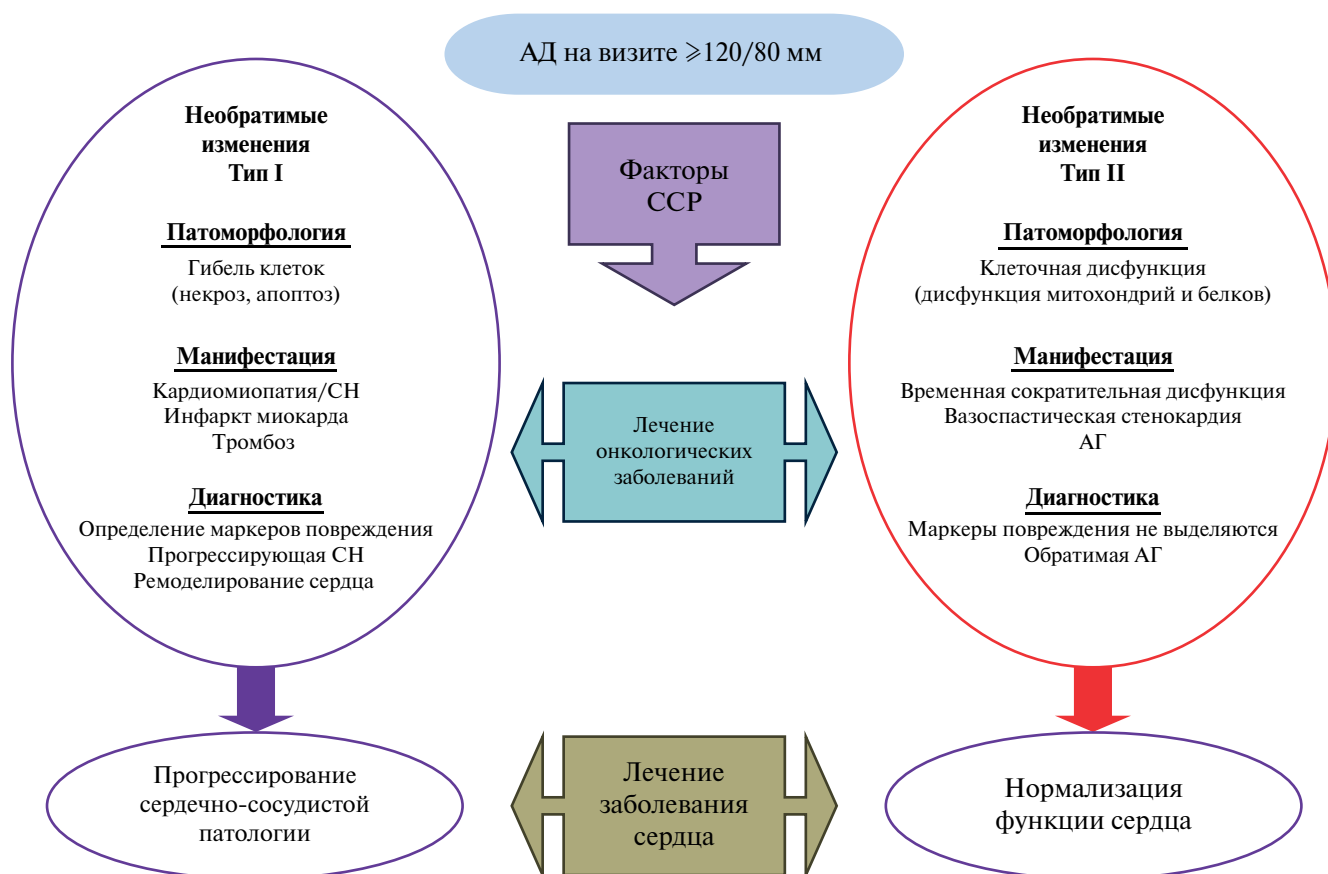


Рис. 1. Типы кардиотоксичности. Адаптировано по [21].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ССР — сердечно-сосудистый риск.

имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию или АЦ кардиотоксичность, он может способствовать развитию повреждающего действия первого типа. А обратимость таких ССО, как индуцированная ингибиторами ангиогенеза АГ и нефротоксичность, пока достаточно хорошо не изучена. Клиническая симптоматика химиотерапевтической кардиотоксичности весьма разнообразна и может быть представлена болями в области сердца, перебоями в его работе, тахипноэ с затрудненным вдохом, диффузным цианозом, набуханием яремных вен, пароксизмальной ночной одышкой, влажным кашлем, застойными хрипами в легких, гепатомегалией, отеком лодыжек и/или голеностопных суставов, плевральным выпотом, асцитом [28, 29]. В настоящее время выделяют острую, раннюю хроническую и позднюю хроническую формы кардиотоксичности. Острая кардиотоксичность проявляется либо во время, либо в течение 2 нед. после терапии АЦ бессимптомным нарушением процессов реполяризации желудочков и снижением амплитуды зубцов электрокардиограммы (ЭКГ) [15]. Развитие острой кардиотоксичности не зависит от дозы АЦ, а изменения чаще всего носят обратимый характер. При тяжелом течении ОЗ и наличии

коморбидной патологии возможно возникновение синусовой либо желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий (ФП). Также возможно снижение сократительной функции миокарда желудочков, как результат диффузного поражения миокарда [30]. Ранняя хроническая кардиотоксичность возникает в течение 1 года после завершения лечения АЦ. Эта форма часто протекает с клиникой перикардита или малосимптомного миокардита. Поздняя хроническая кардиотоксичность АЦ формируется более, чем через 1 год после завершения лечения АЦ. Известен случай, когда у больного ЗНО поздняя хроническая кардиотоксичность развилась спустя 7 лет после применения АЦ. Хроническая кардиотоксичность носит дозозависимый характер и проявляется расширением полостей сердца [15]. Эта форма химиотерапевтической кардиотоксичности чаще всего приводит к нарушению сократительной функции миокарда, развитию токсической КМП, характеризующейся крайне негативным прогнозом [31]. В дополнение к клинически выраженной кардиотоксичности, следствием которой является развитие ХСН, выделяют и субклинический вариант кардиотоксического поражения миокарда, протекающий практически бессимптомно [32].

Согласно литературным данным у 27,6% больных, получавших комбинированное лечение, включающее АЦ, в отдаленном периоде после окончания ХТ может развиваться т.н. неклассифицируемая КМП, проявляющаяся снижением ФВ ЛЖ без расширения его полостей при постепенном увеличении конечно-систолического объема ЛЖ с последующим снижением конечно-диастолического объема и индексированного значения ЛЖ [33]. Гендлин Г. Е. и др. выделяют 3 типа ремоделирования сердца под воздействием АЦ: КМП с маленькой полостью и нормальной ФВ ЛЖ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких больных в дальнейшем симптомы ХСН исчезают); КМП с большой полостью и низкой ФВ ЛЖ, с типичным течением ХСН; и наиболее тяжелая форма ремоделирования у пациентов с маленькой полостью ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ, с тяжелым течением ХСН, часто приводящим к смерти, либо к трансплантации сердца [34]. В течение многих лет кардиотоксичность АЦ объяснялась прежде всего формированием свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс [35]. Однако более поздние исследования показали, что механизм кардиотоксичности АЦ основан в т.ч. и на повреждении дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызванном нарушением нормального каталитического цикла топоизомеразы 2 β , которое приводит к разрывам двух нитей ДНК и активации апоптоза, а также к изменениям в транскриптом с последующей дисфункцией митохондрий и образованием активных форм кислорода [36]. Это новое понимание предполагает формирование важных потенциальных стратегий лечения, которые могут быть направлены на ограничение поражения сердца при сохранении противоопухолевой эффективности АЦ. Хотя кардиотоксичность АЦ часто описывается как острая, ранняя и поздняя хроническая, вполне вероятно, что истинная АЦ кардиотоксичность возникает вскоре после введения препарата, при этом отличия просто отражают лишь время ее выявления, а не реальные ее проявления, а в случае поздней токсичности — постепенное ремоделирование ЛЖ, формирующееся с течением времени. Механизм токсического действия АЦ отличается от их терапевтического механизма и обусловлен множественным воздействием на кардиомиоциты, включая апоптоз, изменения в гомеостазе железа, дисрегуляцию кальциевого гомеостаза, и митохондриальную дисфункцию [37, 38]. Нарушение метаболизма высокоэнергетических фосфатов является еще одной важной причиной развития как острой, так и хронической АЦ кардиотоксичности [39]. Сердцу для обеспечения сократимости требуется большое количество энергии. На изолированных моделях кардиомиоцитов достаточно давно было показано, что доксорубин снижает концентрацию внутриклеточной аденозинтрифос-

форной кислоты (АТФ) и фосфокреатина (ФКР) более чем на 50% в течение 24 ч [40] и на 20% при введении эффективной дозы, соответствующей 70-минутной инфузии [41]. Аналогичные результаты были получены *in vivo* по данным магнитно-резонансной спектроскопии [42]. Уменьшение уровня ФКР и соотношения ФКР/АТФ наблюдается в течение нескольких дней после введения однократной высокой дозы доксорубина, а также после нескольких введений низких доз. Важно отметить, что долгосрочные последствия накопленных более низких доз доксорубина были и более выраженными, чем острые эффекты эквивалентной разовой дозы. Любопытно, что, по данным магнитно-резонансной спектроскопии, уменьшение соотношения ФКР/АТФ сохраняется у пациентов даже через 4 года после окончания ХТ [43].

Более 90% АТФ, используемой кардиомиоцитами, вырабатывается в процессе переноса электронов на митохондриальной дыхательной цепи. Уже на ранних стадиях доксорубиновой кардиотоксичности развиваются характерные патологические изменения митохондрий. Длительное воздействие доксорубина на изолированные миокардиальные митохондрии приводит к быстрому нарушению окислительных митохондриальных процессов [44].

Помимо интерпретации глобальных эффектов доксорубина на митохондриальное дыхание, в нескольких исследованиях была предпринята попытка выделить ряд специфических респираторных комплексов, повреждающихся доксорубином. Из проведенных экспериментальных исследований следует, что мишенями для токсичного воздействия доксорубина являются разные ступени транспорта электронов с возможно более высокой восприимчивостью никотинамид-аденин-динуклеотид-дегидрогеназы и цитохром С-оксидазы [45]. Кроме дефектов в транспортной цепи электронов, доксорубин также оказывает повреждающее действие на парный синтез АТФ. Другими мишенями доксорубина, которые потенциально могут нарушать окислительную выработку АТФ, являются белково-липидные комплексы, вовлеченные в передачу АТФ и ФКР из митохондрии в цитозоль. Опубликованы результаты нескольких исследований, которые позволяют предположить, что доксорубин способствует ухудшению функции этих комплексов [46].

Доксорубин поражает аденинсодержащий переносчик 1-изоформу, которая содержится преимущественно в сердце, и переносчик неорганического фосфата, гомолога аденинсодержащего переносчика [46], а также препятствует нормальной функции митохондриальной креатинкиназы.

Сердце способно утилизировать разные субстраты для удовлетворения своих высоких энергетических потребностей. В нормальных условиях пред-

почтительным субстратом являются жирные кислоты (ЖК), обеспечивающие выработку от 60 до 80% всей АТФ в миокарде. Однако при окислении ЖК для выработки определенного количества АТФ требуется примерно на 10% больше кислорода, чем при окислении глюкозы [47]. При использовании клеточных культур в опытах на животных было установлено, что доксорубин оказывает негативное влияние на метаболизм ЖК в сердце [48]. При лечении доксорубином происходит увеличение их уровня в сыворотке крови [49]. Доксорубин препятствует окислению пальмитата — длинноцепочечной ЖК. В качестве возможного механизма было предложено повреждение карнитин-пальмитоил-трансферазы-1 и/или истощение запасов L-карнитина. При ССЗ, по крайней мере, на их ранних стадиях, ослабление перекисного окисления липидов сопровождается усилением утилизации глюкозы в качестве компенсаторного механизма. При лечении доксорубином ситуация складывается иначе. При КМП, индуцированной доксорубином, происходит понижение утилизации каждого из субстратов — как ЖК, так и глюкозы [50]. Пониженная скорость гликолиза может быть следствием действия доксорубина на поддержание уровня глюкозы и/или на возможность клеток стимулировать ее выработку. Лечение доксорубином приводит к транзиторному повышению поглощения глюкозы в кардиомиоцитах примерно на 50% в течение 1 ч, за которым следует значительное ее снижение [51]. Другой причиной уменьшения гликолиза может быть повреждение фосфофруктокиназы — фермента, лимитирующего скорость расщепления глюкозы.

Доксорубин не только уменьшает общую выработку энергетических субстратов, но также очень рано приводит к повышенному специфическому повреждению изоферментов креатинкиназы. В сердце цитозольные и митохондриальные изоформы креатинкиназы вместе с креатином и ФКР обеспечивают важную клеточную, энергетическую, буферную и транспортную функцию, связывая между собой процессы выработки и потребления энергии [52]. Было установлено, что доксорубин повреждает структуру и нарушает функцию изоформ креатинкиназы *in vitro*, включая митохондриальную креатинкиназу [53]. При этом сердечная форма митохондриальной креатинкиназы оказалась более чувствительной к доксорубину. Такая разная чувствительность митохондриальной креатинкиназы к доксорубину может объясняться селективной токсичностью препарата по отношению к миокарду. Нарушение функции этого изофермента может стать причиной дисбаланса кальция, участвующего в процессах сокращения и расслабления миокарда, приводить к хроническому избытку кальция и/или апоптозу и некрозу кардиомиоцитов. Кроме того, доксорубин

приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-2, которые не только способствуют развитию токсичности, но и вызывают дисфункцию эндотелия, прогрессирование атеросклероза и развитие ССЗ [54].

Важно отметить, что структурные изменения в миокарде появляются значительно раньше клинических симптомов сердечной недостаточности (СН). Это означает, что компенсаторные механизмы могут поддерживать сократительную функцию сердца в течение определенного времени, несмотря на нарастающее повреждение кардиомиоцитов [52].

Эпирубин обладает меньшей кардиотоксичностью в эквивалентной дозе, в сравнении с доксорубином, что позволяет использовать более высокие кумулятивные дозы препарата до достижения порога кардиотоксичности (900 мг/м² в сравнении с 450 мг/м² для доксорубина). Однако, чтобы получить сопоставимый с доксорубином терапевтический эффект, эпирубин должен применяться в более высоких дозах (на 25–50%). В соответствии с проведенным мета-анализом клинических исследований, разницы между этими двумя препаратами в риске развития ХСН не получено [55].

Первичный механизм кардиотоксичности таргетного препарата трастузумаба обусловлен блокированием пути второго рецептора эпидермального фактора роста — HER₂ (также известного как ErbB2). Этот путь обычно действует как механизм ответа/восстановления при широком спектре повреждений миокарда [56]. Трастузумаб блокирует рецепторы HER₂ на поверхности кардиомиоцитов, нарушает их взаимодействие с нейрорегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора, оказывающего выраженное апоптотическое действие), что приводит к потенциальному повреждению миокарда вследствие нарушения механизмов восстановления и уменьшения защитного действия нейрорегулина-1 с последующим развитием дисфункции миокарда. Поглощение миокардом трастузумаба вскоре после введения АЦ подтверждается клиническими проявлениями высокой кардиотоксичности, когда эти агенты используются в тесной временной связи друг с другом [57]. В отличие от АЦ при кардиотоксичности на фоне трастузумаба никаких структурных изменений не наблюдается. При этом развитие симптомной СН является наиболее важным неблагоприятным событием, выявляемым у 27% пациентов, получающих комбинированную терапию АЦ, циклофосфамидом и трастузумабом (vs 8% в группе пациентов, лечившихся АЦ и циклофосфамидом) [58].

Вторая группа препаратов для таргетной терапии — ингибиторы тирозинкиназы (ТКИ), также обладает кардиотоксическим действием. Ярким представителем этой группы является ТКИ^{BCR-ABL} понатиниб,

применяемый у пациентов с хроническим миелоидным лейкозом, вызывающий, как было установлено, неблагоприятные сосудистые события (тромбозы, тромбоэмболии) [59]. Механизмы токсичности тирозинкиназы (ТК), TKI также многообразны и зависят от того, какая часть кинем ингибируется данным агентом, причем большинство из них нацелено на несколько рецепторов ТК. Одной из мишеней таргетной терапии является ключевой регулятор сосудистого тонуса — фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), способный усиливать продукцию азота, мощного вазодилататора, и уменьшать сосудистое сопротивление за счет генерации новых сосудов микроциркуляторного русла. Оба этих механизма способствуют снижению артериального давления (АД), поэтому применение ингибиторов ангиогенеза, к которым относятся моноклональные антитела против VEGF и TKI, сопровождается развитием АГ. Ангиогенез является неотъемлемой составляющей процесса роста и метастазирования солидных опухолей [60]. К ингибиторам VEGF, мишенью которых является подавление формирования новых кровеносных сосудов, относятся моноклональные антитела против VEGF (бевацизумаб) и ингибиторы рецепторов VEGF (сорафениб, пазопаниб, сунитиниб, ленватиниб и др.). Последние являются частично селективными и активны также против других ТК рецепторов (например, рецепторов тромбоцитарного фактора роста) [61].

Семейство VEGF включает четыре белка (VEGF A, B, C, D). Ангиогенез в солидных опухолях стимулирует VEGF-A. Несколько типов клеток экспрессируют VEGF: эндотелиальные клетки, фибробласты, подоциты, макрофаги, нейроны и некоторые опухолевые клетки. Описаны 3 вида рецепторов VEGF (тип 1, 2, 3). За ангиогенный эффект отвечает VEGF-рецептор 2-го типа мембраны эндотелиальных клеток. Активация VEGF рецепторов 2 типа при воздействии VEGF стимулирует NO-синтазу и последующую продукцию NO, что приводит к увеличению проницаемости сосудов и вазодилатации [61, 62].

Ингибиторы рецепторов VEGF, таким образом, угнетают синтез оксида азота, что считается основным механизмом развития АГ на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза. Подтверждает концепцию о важной роли функциональных изменений сосудистого тонуса в патогенезе ятрогенной АГ острота повышения АД при приеме таргетного препарата и быстрый возврат к исходным значениям АД после его отмены. В качестве дополнительного механизма повышения АД на фоне приема мультикиназных ингибиторов может рассматриваться повышение продукции такого мощного вазоконстриктора, как эндотелин-1, что наблюдалось на фоне терапии сунитинибом [63], регорафенибом [64].

В качестве возможных дополнительных факторов, отвечающих за повышение АД на фоне тера-

пии ингибиторами ангиогенеза, рассматриваются уменьшение плотности капилляров и артериол, повышение артериальной жесткости и эндотелиальная дисфункция [65, 66]. Помимо вышеперечисленных механизмов анти-VEGF-терапия приводит к сдвигу вправо кривой давление-натрийурез, нарушает экскрецию натрия, что сопровождается задержкой жидкости и развитием объем-зависимой АГ [67]. Кроме того, по-видимому, существует комбинированный эффект повышенной сосудистой резистентности к ингибиторам VEGF наряду с прямой токсической миопатией [68, 69].

Относительно новые химиотерапевтические препараты также могут неблагоприятно воздействовать на сердечно-сосудистую систему. К ним относят алкилирующие агенты, таксаны, антиметаболиты [12, 70]. Одним из распространенных антиметаболитов, входящих в состав схем ХТ для больных РМЖ, является фторурацил, однако данная группа препаратов также обладает выраженным кардиотоксическим действием, которое проявляется спазмом коронарных артерий (КА), а также активацией свертывающей системы крови, что может привести к ишемии миокарда, стенокардии, тромбированию КА с развитием инфаркта миокарда (ИМ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [71]. Частота повреждения сердца при этом также носит дозозависимый характер и может достигать 10% и более в случае превышения суммарной дозы фторурацила в 800 мг/м², смертность от ССО достигает 2,2% [72]. А в основе механизмов развития аритмического синдрома у больных ЗНО важно отметить роль электролитных нарушений (гипокалиемия, гиперкальциемия, гипомagnesия), гиперпродукцию катехоламинов, ХТ, таргетной и ЛТ, а также традиционных факторов риска (ФР) ССЗ [33].

Патогенетические механизмы некоторых других химио- и таргетных препаратов описаны в разделах этого документа, посвященных лечению кардиотоксичности противоопухолевой терапии.

ФР развития химиотерапевтической кардиотоксичности

К ФР развития кардиотоксичности относят режим ХТ, дозы и токсичность препаратов, сопутствующее применение других кардиотоксических препаратов или медиастенальной ЛТ, а также возраст, ожирение, гиподинамию, сахарный диабет (СД), женский пол, наличие сопутствующих ССЗ [73]. В ранних исследованиях доказана прямая зависимость между возникновением систолической дисфункции и/или ХСН и кумулятивной дозой АЦ. Вероятность развития токсической КМП на фоне лечения доксорубицином существенно возрастала при кумулятивной дозе 450 мг/м² и выше [74, 75]. Ретроспективный анализ трех крупных исследований показал, что у больных, получающих

Таблица 1

Оценка риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, клофарабин, герцептин	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: • Кардиомегалия или ХСН; • ИБС/эквивалент (ЗПА); • АГ; • СД; • Лечение антрациклинами в анамнезе; • Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку; • Возраст <15 или >65 лет; • Женский пол
Промежуточный риск — 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафениб	
Низкий риск — 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомид	
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 — очень высокий. 5-6 — высокий. 3-4 — промежуточный. 1-2 — низкий. 0 — очень низкий		

Примечание: адаптировано из [84].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЗПА — заболевание периферических артерий, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

кумулятивную дозу доксорубина 400 мг/м², распространенность ХСН составляет от 3 до 5%, при увеличении дозы до 550 мг/м² вероятность развития ХСН возрастает от 7 до 26%, а при дозе 900 мг/м² достигает 48,0% [76]. Однако в настоящее время показано, что даже кумулятивная доза АЦ в пересчете на доксорубин >240 мг/м² уже является мощным фактором развития АЦ кардиотоксичности [77]. Распространенность развития ХСН зависит и от схемы введения препарата. В ранних клинических исследованиях было показано, что развитие острой и хронической кардиотоксичности может зависеть от скорости введения АЦ во время каждого курса, а также от способа введения препарата. Есть данные о том, что непрерывная инфузия доксорубина в промежутке от 48 до 96 ч снижает риск развития кардиотоксического поражения. При этом терапевтическая эффективность доксорубина не была скомпрометирована непрерывной длительной инфузией [78].

Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых применялись различные способы введения АЦ, показал статистически значимое снижение частоты развития ХСН при продолжительной инфузии препарата на протяжении 6 ч или более, по сравнению с более короткой ее продолжительностью. Кроме того, инфузия продолжительностью 6 ч и более снижает риск других субклинических повреждений сердца [76]. Еще одно исследование, в котором участвовали пациенты, получавшие кумулятивную дозу доксорубина 240 мг/м², показало, что адъювантный доксорубин в комбинации с циклофосфамидом резко снижают ФВ ЛЖ уже после 4 курса ХТ [79]. В этом исследовании участвовало 1458 пациенток с ранними стадиями РМЖ, принимавших неадъювантную и адъювантную терапию доксорубином в сочетании

с циклофосфамидом. Более чем у половины включенных в исследование женщин (51,1%) отмечено снижение ФВ ЛЖ на 15% от исходного уровня, но при этом ее значения оставались в пределах нормы. В более поздних исследованиях было показано, что субклинические нарушения сердечной деятельности могут вызываться эпирубином в меньших дозах, чем считалось ранее [80]. Так, во второй фазе рандомизированного исследования у пациентов, принимавших эпирубин, выявляли систолическую дисфункцию при кумулятивной дозе всего 200 мг/м² [80]. Эти данные подчеркивают важность раннего выявления систолической дисфункции даже у пациентов, получающих низкие дозы АЦ, для оптимизации использования ХТ и уменьшения повреждения сердца.

Возраст старше 65 или моложе 15 лет также является важным ФР развития АЦ-индуцированной кардиотоксичности [31, 81]. При этом примерно 50% всех новых случаев РМЖ развивалось у женщин в возрасте старше 60 лет [82]. В ретроспективном анализе данных 630 пациентов, получавших доксорубин, частота развития АЦ кардиотоксичности увеличивалась в зависимости от возраста ($p < 0,001$ при сравнении разных возрастных групп) [76]. Эти выводы были подтверждены и более поздними исследованиями: у пожилых пациентов (возраст старше 65 лет) в 2,25 раза чаще определялась ХСН по сравнению с более молодыми пациентами (в возрасте до 65 лет) после проведения ХТ [81].

Масса тела пациентов также была определена в качестве ФР развития кардиотоксичности у пациентов с метастатическим РМЖ, получающих доксорубин [81]. В одном из исследований систолическая дисфункция ЛЖ была выявлена у 0,9% пациентов с индексом массы тела (ИМТ) <27 кг/м² по сравнению с 1,8% пациентов с ИМТ >27 кг/м² [83].

Вероятность развития доксорубин-индуцированной ХСН достоверно выше у пациентов с ССЗ в анамнезе [73].

В настоящее время онкологическим больным рекомендуется проводить комплексную клинко-инструментальную (анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), глобальная продольная систолическая деформация (GLS)) и лабораторную (высокочувствительный тропонин (вчТн), мозговой натрийуретический пептид (BNP)) оценку риска кардиотоксичности перед противоопухолевой терапией, а последующее их ведение осуществлять с учетом различной степени его выраженности [84]. При этом в зависимости от токсичности химиопрепарата, а также от наличия у пациента факторов сердечно-сосудистого риска (ССР) и/или сопутствующих ССЗ, каждому из которых соответствует определенное количество баллов, рассчитывается суммарный уровень риска кардиотоксичности (табл. 1).

При сумме баллов >6 риск развития кардиотоксических осложнений расценивается как очень высокий; 5–6 баллов соответствует высокому риску; 3–4 балла — промежуточному; 1–2 балла — низкому риску, а 0 баллов означает очень низкий потенциальный риск кардиотоксичности.

В 2020г Ассоциацией специалистов по СН, входящей в состав Европейского общества кардиологов (ESC), совместно с Международным обществом кардиоонкологов были обозначены новые подходы к стратификации риска развития кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих ХТ. В зависимости от наличия или отсутствия у онкологического больного ССЗ до начала противоопухолевой терапии определяется стратегия первичной или вторичной профилактики кардиотоксичности, основанная на анализе ФР и сопутствующей патологии. Авторами согласованного мнения разработаны удобные бланки (проформы), в которых перечислены основные ФР ССО для наиболее часто используемых классов химиопрепаратов: АЦ, ингибиторов HER_2 рецепторов, ингибиторов VEGF, $TKI^{BCR-ABL}$, ингибиторов протеасом, иммуномодулирующих препаратов, ингибиторов RAF и MEK киназ, аналогов гонадотропин-высвобождающего гормона, антиандрогенов, ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКК). Каждый бланк состоит из 5-ти столбцов: в 1-м перечислены ФР, во втором указывается их наличие или отсутствие, в 3-м — вклад каждого фактора в развитие кардиотоксичности (промежуточный, высокий, очень высокий), в 4-м — уровень доказанности, в 5-м — ссылки на соответствующие исследования. Низкий риск ССО ($<2\%$) определяется у пациентов с одним промежуточным ФР или без таковых, промежуточный риск (2–9%) соответствует 2–4 промежуточным ФР, высокий риск кардиоток-

сичности (10–19%) определяется пятью и более промежуточными или одним/несколькими “высокими” факторами, для очень высокого риска ($\geq 20\%$) обязательно наличие одного или нескольких факторов с очень высоким вкладом в развитие ССО. Адаптированные версии бланков для определения риска развития кардиотоксичности на фоне терапии основными классами химиопрепаратов представлены в Приложении 1. Наиболее выраженное влияние на развитие ССО ХТ оказывают такие коморбидные заболевания, как имеющаяся у пациента СН или дилатационная КМП, ИБС, атеросклероз периферических артерий, перенесенный инсульт, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей или ТЭЛА. Наличие тяжелого поражения клапанов сердца, АГ, удлинённого интервала QT, повышенного уровня вчТн или BNP, пожилой возраст пациента определяют высокий риск кардиотоксичности. В ряде случаев неблагоприятным является комбинированное лечение, например, сочетание АЦ и трастузумаба. Такой подход к определению риска ССО противоопухолевого лечения, по мнению авторов, позволяет сделать следующие выводы:

- риск — это непрерывная переменная, подлежащая измерению;
- несколько факторов ССР могут сосуществовать и оказывать суммарное неблагоприятное влияние на развитие кардиотоксичности у онкологического пациента;
- все включенные в бланки (проформы) ФР ССО имеют доказательную базу или обсуждались экспертами;
- при выборе стратегии лечения онкологического пациента правильнее ориентироваться на повышенный абсолютный, а не относительный риск кардиотоксичности;
- противоопухолевая терапия может быть отсрочена/изменена решением междисциплинарной команды, состоящей из онколога/гематолога и кардиолога, только у пациентов высокого и очень высокого риска ССО;
- исходная стратификация риска кардиотоксичности должна выполняться быстро, не задерживая начало противоопухолевого лечения (за исключением случаев высокого и очень высокого риска);
- онкологические пациенты должны быть проинформированы о наличии риска ССО и могут принимать участие в выборе противоопухолевого лечения;
- для снижения риска кардиотоксичности должна применяться кардиопротективная терапия;
- онкологические пациенты промежуточного, высокого и очень высокого риска должны иметь возможность наблюдаться у кардиолога/терапевта для контроля ССЗ в том медицинском учреждении, где проводится противоопухолевая терапия [85].

Таблица 2

Интенсивность мониторинга пациентов в зависимости от риска кардиотоксичности

Риск	Рекомендации
Очень высокий риск	ЭхоКГ с деформацией миокарда перед началом ХТ, перед каждым последующим курсом, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТн, НУП, ЭхоКГ во время ХТ
Высокий риск	ЭхоКГ с деформацией миокарда после каждого третьего курса ХТ, в конце лечения, через 3, 6 и 12 мес. после лечения. Желательно: ЭКГ, сТн, НУП, ЭхоКГ во время ХТ
Промежуточный риск	ЭхоКГ с деформацией миокарда в середине и в конце ХТ, через 3 и 6 мес. после ХТ. Желательно: ЭКГ, сТн, НУП, ЭхоКГ во время химиотерапии
Низкий риск	По возможности ЭхоКГ с деформацией миокарда и/или ЭКГ, сТн, НУП, лишь в конце последнего курса ХТ
Очень низкий риск	Без мониторинга

Примечание: адаптировано из [84].

Сокращения: НУП — натрийуретические пептиды, ХТ — химиотерапия, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, сТн — сердечный тропонин.

У всех онкологических пациентов, независимо от потенциального риска кардиотоксичности, с целью первичной профилактики ССЗ перед назначением ХТ необходимо провести коррекцию модифицируемых факторов ССР, в т.ч. оптимизацию уровня АД, липидов и глюкозы в крови; отказ от курения, соблюдение диеты и повышение физической активности, а также лечение сопутствующих ССЗ [86]. Кроме того, для выявления субклинической кардиотоксичности всем пациентам требуется последующее тщательное наблюдение и комплексное клинико-инструментальное и лабораторное обследование (табл. 2) на протяжении всего лечения и после его окончания.

При этом объем и кратность контрольных визитов, а также длительность наблюдения находятся в прямой зависимости от степени риска кардиотоксичности. Так, пациентам очень высокого риска развития кардиотоксических осложнений ХТ реко-

мендуется проведение комплекса представленных в таблице 2 современных и высокоинформативных инструментальных и лабораторных исследований до начала ХТ, перед каждым последующим ее курсом, после окончания заключительного курса, а в последующем через каждые 3 мес. на протяжении 1,5 лет. Кроме того, в соответствии с современными американскими рекомендациями, этим пациентам в последующие 5 лет весь перечисленный комплекс инструментальных и лабораторных исследований рекомендуется проводить через каждые 6 мес., после чего неопределенно долго эти же обследования должны проводиться ежегодно [86]. По мере снижения расчетного риска развития кардиотоксичности (табл. 3) кратность обследований на фоне и после ХТ снижается, но их объем остается прежним. Так, у пациентов с высоким риском кардиотоксичности эти обследования должны выполняться лишь после каждого третьего курса ХТ, а также в конце лечения и в по-

Таблица 3

Частота развития кардиотоксичности и ССЗ при лечении ОЗ отдельными химиотерапевтическими агентами

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Антрациклины			
Доксорубин [88]	Рак молочных желез, легких, мочевого пузыря, желудка, предстательной железы, лейкемия, саркома, лимфома и др.	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Эпирубин [89]	Рак молочных желез, пищевода, желудка	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Часто
Алкилирующие агенты			
Циклофосфамид [90]	Рак молочных желез, саркома, лимфома, миелома, плоскоклеточный рак	СН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Нечасто
Ифосфамид [91, 92]	Рак яичек, саркома, лимфома	СН Дисфункция ЛЖ Миоперикардит Аритмия	Часто

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Цисплатин [93]	Рак легких, мочевого пузыря, яичек, молочных желез, пищевода, головы и шеи	Аритмия	Нечасто
		Ишемия ВТЭ АГ	Часто
Мелфалан [94]	Множественная миелома, рак яичников, нейробластома, плоскоклеточный рак	Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Антиметаболиты			
5-фторурацил [95-97]	Рак толстого кишечника, поджелудочной железы, молочных желез, головы и шеи	Спазм коронарных сосудов Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ Миокардит	Часто Нечасто Редко
		Спазм коронарных сосудов Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Нечасто
Капецитабин [98]	Рак толстого кишечника, поджелудочной железы, молочных желез, желудка	Спазм коронарных сосудов Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Часто Нечасто
Флударабин [99]	Лимфома, лейкемия, плоскоклеточный рак	Стенокардия Ишемия Аритмия Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Децитабин [100]	МДС	СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Противомикротрубочковые препараты			
Доцетаксел [101]	Рак легких, предстательной железы, головы и шеи, желудка	СН Дисфункция ЛЖ Аритмия	Нечасто
Паклитаксел [102, 103]	Рак молочных желез, яичников, легких, саркома мочевого пузыря, шейки матки, желудка, пищевода, головы и шеи	Ишемия Брадиаритмия	Редко
Винбластин [104, 105]	Лимфома, рак яичек, легких, меланома	Ишемия Аритмия	Редко
Моноклональные антитела			
Ритуксимаб [106] Офатумумаб [107] Алемтузумаб [108]	Лимфома, лейкемия	Гипотония (реакция на инфузию) АГ Дисфункция ЛЖ СН	Часто Нечасто
Моноклональные антитела (HER ₂)			
Бевацизумаб [109, 110]	Колоректальный рак, рак шейки матки, яичников, почки, эндометрия, молочных желез, глиобластома, саркома	АГ ВТЭ ТЭЛА Ишемия миокарда Дисфункция ЛЖ	Часто Нечасто
		СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Пертузумаб [111]	Рак молочной железы	СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто
Трастузумаб [112, 113]	Рак молочных желез, желудка, гастроэзофагальный рак	СН Дисфункция ЛЖ	Часто
Малые молекулы ингибиторов тирозинкиназы			
Дабрафениб [114, 115]	Меланома	Удлинение интервала QT СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ	Часто Редко ^a
Дазатиниб [116]	Лейкемия, желудочно-кишечные стромальные опухоли	СН Дисфункция ЛЖ Удлинение интервала QT Легочная АГ	Нечасто Редко
		СН Дисфункция ЛЖ	Нечасто

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Пазопаниб [119]	Рак почки, щитовидной железы, саркома	АГ Брадиаритмия СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ Удлинение интервала QT Ишемия	Часто Нечасто
Понатиниб [116, 120]	Лейкемия	СН Дисфункция ЛЖ АГ Ишемия ТЭЛА ВТЭ	Часто
Сорафениб [121-123]	Гепатоцеллюлярный рак, рак почки, щитовидной железы	АГ СН Дисфункция ЛЖ Ишемия	Часто
Траметиниб [114, 124]	Меланома	СН Дисфункция ЛЖ Брадиаритмия Удлинение интервала QT ВТЭ АГ	Часто
Сунитиниб [110, 119]	Рак почки, щитовидной железы, саркома, желудочно-кишечные стромальные опухоли, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы	АГ СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ ТЭЛА	Часто Нечасто
Акситиниб [125]	Рак почки	АГ ВТЭ	Часто Нечасто
Нилотиниб [116, 126]	Лейкемия	Ишемия ВТЭ ТЭЛА Удлинение интервала QT Атеросклероз Гипергликемия/диабет	Нечасто
Ибрутиниб [127, 128]	Лимфома	Фибрилляция предсердий АГ Кровотечение Желудочковая аритмия	Часто Редко
Рамуцирумаб [129]	Колоректальный рак, рак желудка, легких	АГ ТЭЛА ВТЭ	Часто Нечасто
Регорафениб [129, 130]	Колоректальный рак, желудочно-кишечные стромальные опухоли	АГ Ишемия	Часто Редко
Иматиниб [116, 131]	Лейкемия, желудочно-кишечные стромальные опухоли, МДС, меланома, саркома, мастоцитоз	Дисфункция ЛЖ СН Отек	Редко Часто
Вандетаниб [129]	Рак щитовидной железы	АГ Удлинение интервала QT СН Дисфункция ЛЖ	Часто Редко
Зив-афлиберцепт [129, 132]	Колоректальный рак	АГ Удлинение интервала QT ВТЭ ТЭЛА	Часто Нечасто
Кабозантиниб [129, 133]	Рак щитовидной железы, почки	АГ ВТЭ	Часто
Эрлотиниб [134-136] Цетуксимаб [137]	Рак легких, поджелудочной железы, колоректальный рак	ВТЭ Ишемия Плоскоклеточный рак	Часто Редко

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Церитиниб [138]	Рак легких	Удлинение интервала QT Брадиаритмия	Нечасто
Кризотиниб [139]	Рак легких	Брадиаритмия ^b Удлинение интервала QT	Нечасто
Вемурафениб [115, 140]	Меланома	АГ Удлинение интервала QT Аритмия ВТЭ	Нечасто Редко
Ингибиторы иммунных контрольных точек			
Ниволумаб Ипилимумаб Пембролизумаб [141-143]	Меланома, рак легких, почки, мочевого пузыря, головы и шеи, лимфома	Миокардит Аритмия Дисфункция ЛЖ Плоскоклеточный рак Васкулит Перикардит	Нечасто
Ингибиторы протеазы			
Бортезомиб [144, 145]	Множественная миелома, МКЛ	СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ ^c АГ	Нечасто Часто
Карфилзомиб [146, 147]	Множественная миелома	СН Дисфункция ЛЖ ВТЭ АГ ОКС Легочная АГ	Часто Нечасто
mTOR ингибиторы			
Эверолимус [148]	Рак молочных желез, поджелудочной железы	АГ ВТЭ	Часто Нечасто
Темсиrolimus [149]	Рак почки	АГ	Часто
Иммуномодулирующие препараты			
Ленолидамид [150] Талидомид [151] Помалидомид [152]	Множественная миелома	ВТЭ Брадикардия	Часто Нечасто
Ингибиторы гистон-деацетилазы			
Вориностат [153] Белиностат [154]	Лимфома	Удлинение интервала QT ВТЭ	Часто Нечасто
Эндокринная терапия			
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов – Тамоксифен [155] – Торемифен [156]	Рак молочной железы	ВТЭ Удлинение интервала QT	Часто
Ингибиторы ароматазы – Анастрозол [157] – Летрозол [158] – Экземестан [159]	Рак молочной железы	ВТЭ АГ Гиперлипидемия	Часто
Агонисты ЛГРГ – Госерелин [160] – Леупролид [161]	Рак молочных желез, эндометрия, предстательной железы	Ишемия ВТЭ ОНМК СН Дисфункция ЛЖ Удлинение интервала QT	Нечасто
Антиандрогены – Флутамид [162] – Бикалутамид [163] – Нилутамид [164]	Рак предстательной железы	Аритмия ТЭЛА ВТЭ СН Дисфункция ЛЖ Удлинение интервала QT АГ	Нечасто Часто

Таблица 3. Продолжение

Противоопухолевый препарат	Вид опухоли	Тип кардиотоксичности	Частота
Химерный антигенный рецептор (CAR) Т-клеточная терапия			
Tisagenlecleucel [165] Axicabtagene ciloleucel [166]	Острый В-клеточный лимфобластный лейкоз (рефрактерный или рецидивирующий). Крупноклеточная В-клеточная лимфома (рефрактерная или рецидивирующая)	Тахикардия Аритмия Гипотония АГ СН Синдром капиллярной утечки ИМ (не связанный с ИБС, вероятно, из-за мимикрии антигена) Остановка сердца	Часто Нечасто
Другие			
Рибоциклиб [167]	Рак молочной железы	Удлинение интервала QT	Нечасто ^d
Блеомизин [168, 169]	Плоскоклеточный рак, меланома, саркома, рак яичек, лимфома	Ишемия Перикардит ОНМК	Редко
Третиноин [170]	Лейкемия	СН Дисфункция ЛЖ	Часто
Триоксид мышьяка [171]	Лейкемия	Удлинение интервала QT Тампонада сердца	Часто Редко

Примечания: ^a — эти побочные эффекты распространены при использовании в сочетании с траметинибом; ^b — зарегистрирован в 5% случаев, но имел низкую степень тяжести; ^c — ВТЭ часто встречается при терапии бортезомибом, если он используется в сочетании с иммуномодуляторами; ^d — клинические исследования исключали пациентов, принимавших другие препараты, удлиняющие интервал QT. В клинических условиях это может быть более распространенным из-за одновременного приема других препаратов, удлиняющих интервал QT.

Частота токсичности оценивалась как обычная частота $\geq 5\%$, нечастая частота 1-5% или редкая встречаемость $< 1\%$ в клинических испытаниях или обсервационных исследованиях.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛГРГ — осваивающий лютеинизирующий гормон, ЛЖ — левый желудочек, МДС — миелодиспластический синдром, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ТЭЛА — артериальная тромбоэмболия, HER₂ — рецептор 2 эпидермального фактора роста человека, mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих.

следующие полтора года — каждые 3 мес. В последующие 5 лет эти исследования желательно проводить ежегодно. У пациентов с промежуточным риском кардиотоксичности эти же исследования рекомендуется проводить лишь в середине и в конце ХТ, а также через 3 и 6 мес. после его завершения. Наименее интенсивная кратность вышеперечисленных обследований предусмотрена для пациентов с низким риском кардиотоксичности. Их проведение проводится по возможности и лишь после завершения последнего курса ХТ.

При интерпретации полученных результатов инструментально-лабораторного обследования снижение GLS ЛЖ на $\geq 15\%$ от исходной ее величины, либо снижение ФВ ЛЖ более, чем на 10% от ее величины до ХТ и/или повышение уровня вчТп или BNP должно быть расценено как появление субклинических признаков дисфункции миокарда ЛЖ [87]. При этом необходимо обсудить с онкологом возможность модификации противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности и приступить к проведению вторичной медикаментозной профилактики ХСН.

Ранняя диагностика и новые, эффективные методы лечения многих видов рака привели к существенному увеличению излечившихся от рака, либо

живущих с ним как со стабильным хроническим заболеванием, эффективно контролируемым длительным противоопухолевым лечением. Однако кардиотоксичность многих химиопрепаратов привела к росту популяции онкологических больных с ССО, преждевременной их инвалидизацией и высокой летальностью [73].

Таким образом, кардиотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в т.ч. новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжена с увеличением и без того высокого риска различных ССО.

Диагностика химиотерапевтической кардиотоксичности

Дисфункция миокарда и ХСН, часто описываемые как проявления кардиотоксичности, являются наиболее серьезными ССО противоопухолевого лечения, приводящими к росту ССЗ и смертности. В настоящее время кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции миокарда, характеризующееся уменьшением ФВ ЛЖ более, чем на 10% от исходного уровня или в абсолютном

Таблица 4

Методы диагностики кардиотоксичности

Метод диагностики	Диагностические критерии	Преимущества	Ограничения
ЭхоКГ: — 3D оценка ФВ ЛЖ — 2D оценка ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS ЛЖ	- ФВ ЛЖ: снижение >10% от исходного или <53% - GLS: снижение >12% от исходного уровня	- Широкая доступность - Отсутствие ионизирующего излучения - Оценка гемодинамики и структуры.	- Большая внутри- и межисследовательская вариабельность - Зависимость качества изображения от многих причин - GLS: вариабельность у разных производителей
Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	ФВ ЛЖ: снижение >10%, если она была исходно <50%	Высокая воспроизводимость	- Ионизирующее излучение - Ограничение данных о структуре и функции сердца
MPT	Применяется, если другие методы не информативны или выявляют наличие дисфункции ЛЖ при ФВ ЛЖ на нижней границе нормы	- Точность, высокая воспроизводимость - Отсутствие ионизирующего излучения - Выявление диффузного миокардиофиброза	- Ограниченная доступность - Адаптация пациента (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время обследования)
Сердечные биомаркеры — тропонин I — НУП — NT-proBNP	Значение рутинного определения требует уточнения	- Точность, высокая воспроизводимость - Широкая доступность - Высокая чувствительность	- Не установлена значимость небольшого повышения - Роль планового определения неоднозначна

Примечание: адаптировано из [73].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, MPT — магнитно-резонансная томография, НУП — натрийуретические пептиды, ЭхоКГ — эхокардиография, ФВ — фракция выброса, 2D — двухмерный, 3D — трехмерный, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

выражении менее, чем 53% при исключении других причин, влияющих на контрактильную функцию миокарда [87]. Однако снижение сократительной функции миокарда происходит только в тех случаях, когда имеет место значительное его повреждение, а компенсаторные механизмы уже исчерпаны [172]. В этом случае время для принятия кардиопротективных мер оказывается упущенным, поскольку поражение миокарда становится необратимым и ведет к манифестации быстро прогрессирующей ХСН [173]. Однако проявления кардиотоксичности могут быть гораздо более разнообразными. Эти ССО развиваются в результате непосредственного действия противоопухолевой терапии на функцию и строение сердца и сосудов или могут быть следствием ускоренного развития ССЗ, особенно при наличии у онкологических больных традиционных факторов ССР. В результате прямого воздействия ХТ и ЛТ на структуру сердца и сосудов происходит поражение кардиомиоцитов и эндотелия сосудов, акселерация атеросклероза, увеличивается склонность к тромбообразованию. Но время клинической манифестации кардиотоксичности может варьировать в широком диапазоне. Однако ранние признаки кардиотоксичности обычно бессимптомны, при этом выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО ХТ — ХСН, приводящей к смерти в течение

нескольких лет после ее манифестации. К тому же, некоторые противоопухолевые средства, например, АЦ, способны вызывать прогрессирующее ремоделирование миокарда как отдаленное последствие повреждения кардиомиоцитов, что в дальнейшем приводит к развитию КМП. А некоторые другие препараты могут вызывать преходящую дисфункцию миокарда без долговременных последствий.

Двух- и трехмерная ЭхоКГ

Для оценки сократимости миокарда, в дополнение к ЭКГ перед проведением АЦ ХТ всем пациентам с ФР ССЗ должна назначаться двухмерная (2D) ЭхоКГ с расчетом ФВ ЛЖ по методу Симпсона, однако вариабельность полученных при этом данных довольно высока, а при плохом качестве визуализации возможности этой методики крайне ограничены. По данным 2D ЭхоКГ ряд авторов сообщают об увеличении объемов ЛЖ на фоне лечения АЦ и трастузумабом, что свидетельствует о начальных проявлениях ремоделирования миокарда [174, 175]. Повторное проведение ЭхоКГ показано после выполнения 1/2 общей дозы доксорубина или по достижении общей дозы доксорубина 300 мг/м² (у лиц старше 60 лет при дозе 240 мг/м²). Также рекомендуется контрольное ЭхоКГ обследование через 3, 6 и 12 мес. после окончания терапии АЦ. Как было отмечено выше, частота повторных ЭхоКГ

исследований и временные интервалы между ними определяются выраженностью риска развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Периодическое ЭхоКГ обследование (каждые 3 мес.) также рекомендовано больным при терапии моноклональными антителами. При этом выраженное снижение ФВ ЛЖ, свидетельствующее о значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов, является лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической КМП и предвестником клинически выраженной, быстро прогрессирующей ХСН. Такая ситуация требует пересмотра ХТ и активного наблюдения. Точность расчета объемов камер сердца и их ФВ значительно повышается при трехмерной (3D) ЭхоКГ, позволяющей получить объемное изображение ЛЖ, точно рассчитать его объемы без геометрических допущений, присущих двумерным алгоритмам, таким как метод Симпсона. Определение ФВ ЛЖ при 3D ЭхоКГ приближается к “эталонным” методам диагностики, таким как магнитно-резонансная томография (МРТ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ). Поэтому при ультразвуковом определении ФВ ЛЖ предпочтение следует отдавать 3D ЭхоКГ [176]. Возможность динамического наблюдения, высокая точность делают ее приоритетной в кардиоонкологии (табл. 4).

Помимо оценки ФВ ЛЖ, ЭхоКГ позволяет выявлять нарушения локальной сократимости миокарда, наличие внутрисердечных образований, выпота в перикарде, оценить состояние клапанного аппарата сердца, уровень систолического давления в легочной артерии.

Lange SA, et al. отметили увеличение степени митральной регургитации на фоне ХТ, особенно при лечении трастузумабом [177]. Также было показано, что при лечении АЦ достоверно ухудшается и диастолическая функция ЛЖ. Так, пиковая скорость раннего диастолического наполнения E , соотношение E/A , скорость диастолического антеградного кровотока в легочной вене, а также скорость e' , оцененная с помощью тканевой доплер-ЭхоКГ, были значительно снижены после терапии АЦ уже в ранние сроки наблюдения (7 дней) [178]. Нарушение диастолической функции было отмечено и в долгосрочных наблюдениях. В частности, через 6 лет после терапии АЦ и трастузумабом наблюдалось снижение отношения E/A ($0,9 \pm 0,3$ vs $1,1 \pm 0,3$, $p=0,003$), скорости пика e' ($10,2 \pm 2$ vs $11,2 \pm 2,3$, $p=0,036$) по сравнению с группой контроля [179].

Следует отметить, что у пациентов с нормальной диастолической функцией после ХТ в дальнейшем не отмечалось снижение систолической функции ЛЖ (период наблюдения 9 мес. после курса АЦ и трастузумаба) [180]. Несмотря на то, что диастолическая дисфункция, как правило, появляется раньше

систолической на фоне лечения рака [181], ее ценность в прогнозе поздней кардиотоксичности зависит от множества факторов, включая возраст, наличие АГ и повышенной преднагрузки на ЛЖ. Главным ориентиром в оценке кардиотоксичности все же остается ФВ ЛЖ.

Доказано, что ФВ ЛЖ снижается как на фоне ХТ [182, 183], так и ЛТ [184]. Однако снижение ФВ ЛЖ наблюдается чаще на поздних сроках после ХТ. Тем не менее, даже при снижении ФВ ЛЖ на раннем этапе после лечения АЦ и своевременной кардиопротективной терапии, более чем у трети пациентов сократимость миокарда в последующем не восстанавливается [185]. Снижение ФВ ЛЖ может быть обратимым, частично обратимым и необратимым. Об обратимом снижении можно заключить в том случае, если после отмены противоопухолевого препарата ФВ ЛЖ восстанавливается и находится в пределах 5% от исходной величины. При частично обратимом снижении ФВ ЛЖ возрастает более, чем на 10% от своего наименьшего значения, но остается ниже исходной величины более, чем на 5%. Если же ФВ ЛЖ возрастает менее, чем на 10% от своего наименьшего значения и остается ниже исходной величины более, чем на 5%, говорят о необратимой дисфункции ЛЖ [87]. В этой связи, а также учитывая, что ФВ ЛЖ достоверно не связана с гистологически подтвержденным повреждением кардиомиоцитов [186] и у большинства пациентов с симптоматической СН ФВ ЛЖ имеет ограниченную прогностическую ценность при значении $>45\%$ [187], в последние годы вводится активный поиск новых методов оценки кардиотоксичности, более чувствительных и прогностически более ценных.

2D speckle-tracking ЭхоКГ

Сердечная мышца, как известно, состоит из трех разнонаправлено ориентированных слоев — наружного косого, среднего циркулярного и внутреннего продольного. Как следствие, в процессе сокращения ЛЖ совершает сложное движение в продольном, радиальном и окружном направлениях с разнонаправленным вращением верхушки и базальных отделов.

Благодаря скоординированному сокращению всех слоев в здоровом сердце обеспечивается максимально эффективный сердечный выброс. Специальная ультразвуковая методика, получившая название “speckle tracking” (в переводе с англ. — отслеживание пятнистых структур) позволяет изучать амплитуду движения естественных акустических маркеров — т.н. пятнистых структур в миокарде. Эти акустические маркеры случайным образом равномерно распределены по всему миокарду. Размер каждого пятна составляет от 20 до 40 пикселей (точек). Изменение расстояния между точками в процессе сокращения миокарда, от-

ражающее изменение длины лоцируемого участка сердца относительно исходного значения в процентах, называется деформацией. Простейшим примером положительной деформации является утолщение миокарда в течение систолы. А скорость деформации — это время, в течение которого происходит это утолщение [176].

Для изучения механики работы ЛЖ он оценивается в 5 проекциях и в последующем с помощью программного обеспечения ультразвукового аппарата делится на 17 сегментов. Это позволяет получить информацию о сократительной функции миокарда (деформации) в продольном, радиальном и циркулярном пространственных направлениях. Деление на сегменты с последующим их расположением в одной плоскости в виде т.н. полярной диаграммы дает представление о локальной деформации посегментарно в разные периоды сердечного цикла, а также позволяет учитывать параметры ротации и скручивания ЛЖ [176].

В исследовании Takigiku K, et al. было обследовано 817 здоровых лиц на ультразвуковых диагностических системах трех разных производителей, на которых было установлено программное обеспечение, позволяющее производить оценку деформации ЛЖ по 2D изображению. Нормальные значения показателя GLS ЛЖ составили — $18,9 \pm 2,5\%$ [188].

В настоящее время публикуются многочисленные данные о возможностях данного метода в диагностике раннего повреждения миокарда на фоне лечения рака и прогнозировании систолической дисфункции миокарда, которая считается проявлением кардиотоксичности. В основном это одноцентровые, реже многоцентровые исследования, проводившиеся у пациентов с РМЖ, лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, лимфобластным или миелобластным лейкозом или остеосаркомой на фоне различных схем ХТ, включавших АЦ [189–191].

Несмотря на неоднородность данных относительно возраста пациентов, типа рака, схем лечения и сроков наблюдения, все исследования продемонстрировали снижение GLS, возникающее раньше, чем изменение ФВ ЛЖ и при более низких дозах АЦ, чем те, которые принято было считать кардиотоксичными [192]. Так, в исследовании Sawaya H, et al. у пациенток с РМЖ, которым был назначен трастузумаб, было показано, что снижение GLS ЛЖ на -19% после терапии АЦ является независимым предиктором развития систолической дисфункции ЛЖ [193]. Теми же авторами была показана предсказательная ценность GLS ЛЖ в развитии АЦ кардиотоксичности у пациентов, больных РМЖ, получавших АЦ в комбинации с трастузумабом. Снижение GLS не менее, чем на 10% от исходного уровня обладало 93% негативной предсказательной ценностью, а в сочетании с повышенным уровнем vcTn I негативная предска-

зательная ценность увеличивалось до 97% . При этом ранние проявления кардиотоксичности не приводили к снижению ФВ ЛЖ [194].

Вопрос о том, являются ли изменения деформации миокарда на фоне лечения рака результатом его повреждения, остается до конца не ясным, поскольку в доступной литературе отсутствуют публикации, посвященные оценке связи этих параметров с данными биопсии миокарда. Тем не менее положительная связь между уровнем сывороточных маркеров повреждения (сердечный тропонин (сTn), активные формы кислорода) и показателями деформации миокарда [195] позволяет предполагать, что повреждение миокарда является следствием его кардиотоксичности. Данные, полученные при анализе GLS ЛЖ по 2D изображению некоторыми авторами, предлагается использовать для диагностики кардиотоксического действия как альтернативу ФВ ЛЖ [196, 197].

В ряде исследований было показано, что именно GLS (global longitudinal strain) обладает высокой прогностической ценностью и наименьшей вариабельностью в отношении развития кардиотоксичности. Многочисленные исследования продемонстрировали снижение GLS у пациентов на фоне ХТ. Регионально наблюдалось уменьшение продольной деформации в септальном, передне-септальном, передне-латеральном и верхнем сегментах ЛЖ [87]. Согласно консенсусу американских и европейских экспертов по визуализации пациентов в процессе и после противоопухолевого лечения Американского научного общества по ЭхоКГ и Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации, снижение GLS на -15% относительно исходных значений является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ. В связи с различием норм и разного программного обеспечения у различных производителей ультразвуковых диагностических систем рекомендуется определение параметров деформации миокарда в динамике на одном и том же эхокардиографе [87].

Показатель GLS оказался более чувствительным маркером предсказания кардиотоксичности, чем ФВ ЛЖ, поскольку определяемая по завершению лечения ФВ ЛЖ не предсказывала кардиотоксичность в отдаленном периоде ($p=0,075$), в отличие от GLS ЛЖ ($p=0,0003$). Так, снижение ФВ ЛЖ $>8-10\%$ было обнаружено только у 15% пациентов, у которых в последующем развилась кардиотоксичность. В то время как уменьшение GLS ЛЖ было выявлено в 78% случаев развития поздней кардиотоксичности [193].

Mousavi N, et al. на большой выборке ($n=2234$) показали, что значения GLS были достоверно ниже в группе пациентов, у которых после лечения АЦ развились серьезные сердечно-сосудистые события (ХСН, сердечно-сосудистая смерть), чем в группе без таковых ($-16,0 \pm 2,5\%$ vs $-17,7 \pm 2,6\%$, $p=0,015$).

Снижение GLS на $\leq -16\%$ было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 4,7 раза (доверительный интервал (ДИ): 1,50-15,96). При этом не было выявлено различий в значениях ФВ ЛЖ между группами с наличием и отсутствием неблагоприятных событий, а также у пациентов с $GLS \leq -16\%$ и $GLS \geq -16\%$ (54 ± 3 vs $54 \pm 4\%$, $p=0,11$) [174]. ФВ ЛЖ и GLS оказались предикторами общей смертности в этой популяции, преимущественно от рака. Была выдвинута гипотеза, согласно которой снижение GLS и, в меньшей степени, ФВ ЛЖ отражают прогрессирование опухоли, поскольку в некоторых исследованиях было показано, что рак сам по себе способен вызывать дисфункцию миокарда [198]. Подобные результаты были получены в ряде других исследований. Так, Negishi K, et al. также показали, что GLS ЛЖ является сильным ранним и независимым предиктором кардиотоксичности. Снижение данного параметра на 11% предсказывало развитие кардиотоксичности (снижение ФВ ЛЖ $>10\%$ ниже нормы) с чувствительностью до 65% и специфичностью в 94%. У 30% пациентов с развившейся через 12 мес. кардиотоксичностью GLS снижалась уже через 6 мес. после начала ХТ (доксорубин, трастузумаб), в то время как ФВ ЛЖ и параметры тканевой доплерографии не изменились [189].

Позже эти же авторы сообщили, что GLS является не только эффективным параметром для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда (в частности, на фоне терапии доксорубином и трастузумабом), но и позволяет более точно оценивать эффективность проводимой кардиопротективной терапии (например, бета-адреноблокаторами (БАБ)) [199]. Более того, недавнее исследование показало, что определение GLS у пациентов с подтвержденной кардиотоксичностью по данным ФВ ЛЖ позволяет идентифицировать обратимость изменений. Среднее значение GLS в группе обратимой кардиотоксичности (определенной согласно критериям консенсуса ASE/EACVI) составляло -17% , а в группе необратимой $-11,7\%$ ($p<0,0001$). Была показана независимая взаимосвязь GLS ЛЖ, измеренной при подтвержденной кардиотоксичности, с ее обратимостью [87].

В отношении **радиальной и циркулярной деформации** накоплены противоречивые данные. В некоторых работах достоверных изменений радиальной и циркулярной деформаций [200] на фоне терапии АЦ не было выявлено. В то же время опубликованы результаты исследований, показавшие ухудшение и циркулярной [197-201] и радиальной [202] сократимости миокарда после курса лечения АЦ. Важным ограничением использования этих параметров деформации является их низкая воспроизводимость. Аналогичные ограничения имеет также скорость деформации. Важно отметить, что как радиальная, так

и циркулярная деформация, оцененная ЭхоКГ методикой speckle-tracking, продемонстрировали прогностическую ценность в определении кардиотоксичности [196-200].

Показатели **кручения миокарда ЛЖ** также являются потенциальными, но пока мало исследованными маркерами ранних токсических изменений миокарда [203]. Так, Mornos C, et al. показали, что через 6 нед. после ХТ АЦ наблюдалось ухудшение ротации верхушки, скручивания ЛЖ (LV twist) и GLS. Однако индекс $GLS \times LV \text{ twist}$ оказался наиболее ранним предиктором поздней кардиотоксичности (площадь под кривой $=0,93$), затем было зафиксировано ухудшение GLS (0,84) и апикальной ротации (0,81) [204]. Этот комбинированный показатель позволяет провести комплексную оценку субэндокардиальной функции ЛЖ (GLS) и субэпикардиального вращения ЛЖ (LV twist), потенциально представляя более чувствительный предиктор ранних изменений миокарда, хотя полученные в этом исследовании данные требуют подтверждения в других исследованиях.

3D speckle-tracking ЭхоКГ

Наилучшей альтернативой 2D speckle-tracking ЭхоКГ (STE) является 3D STE. Использование объемной модели позволяет избежать ограничений 2D методов (например, потери "точек" при отслеживании) и повысить воспроизводимость результатов. Данный метод также позволяет лучше оценивать региональную сократимость. Исследования показали, что как 2D, так и 3D STE позволяют определять раннюю субклиническую дисфункцию миокарда ЛЖ на фоне ХТ. Однако при использовании 3D STE изменения сократительной функции миокарда диагностируются раньше. Так, после лечения АЦ ($n=89$) было отмечено достоверное снижение GLS и циркулярной деформации ЛЖ непосредственно после 4-х циклов ХТ ($p<0,01$). В то время как снижение этих параметров, измеренных при 2D STE, наблюдалось только по окончании всего курса ($p<0,05$). Более того, с помощью 3D STE выявлено снижение продольной деформации правого желудочка (ПЖ), что не было показано для 2D STE [205]. В другом исследовании при оценке параметров деформации с помощью 3D STE ($n=92$) уже в раннем периоде (через 12 нед.) после начала лечения АЦ было отмечено значимое дозозависимое снижение продольной, радиальной и циркулярной деформации. Следует отметить, что в этот период также наблюдалось повышение уровня сTn T. При этом ФВ ЛЖ, размеры ЛЖ, диастолические индексы и уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) не изменились. В результате дополнительного анализа было отмечено, что только снижение GLS является независимым предиктором развития поздней кардиотоксичности (на 36 нед. после нача-

ла терапии) (отношение шансов (ОШ) 1,09, $p=0,04$). Авторы полагают, что ухудшение радиальной и циркулярной деформации ЛЖ следует после снижения продольной сократимости, поэтому в прогнозе поздней кардиотоксичности они не продемонстрировали статистической достоверности. Хотя именно 3D STE позволяет избежать низкой воспроизводимости для этих видов деформации миокарда ЛЖ [204]. Интересные данные получены Song F, et al., которые с помощью 3D STE показали, что после лечения АЦ наблюдается ухудшение функции скручивания ЛЖ: уменьшение ротации верхушки ($12,5 \pm 4,5^\circ$ vs $6,0 \pm 3,2^\circ$) и основания ЛЖ ($-7,7 \pm 3,0^\circ$ vs $-4,4 \pm 2,5^\circ$), кручения ($20,0 \pm 6,4^\circ$ vs $9,8 \pm 4,5^\circ$). Эти параметры также могут претендовать на роль ранних субклинических изменений [202].

Влияние ЛТ на параметры деформации миокарда

Накоплены ограниченные данные в отношении влияния ЛТ на показатели деформации миокарда. В большинстве случаев ЛТ сочетается с ХТ, что не позволяет оценить реальное воздействие облучения и, по-видимому, имеет аддитивный эффект. Тем не менее на фоне проведения ЛТ было отмечено снижение GLS, циркулярной деформации и ФВ ЛЖ [206, 207]. Так, у женщин с РМЖ ($n=75$) сразу после ЛТ (средняя доза 9 ± 4 Грей) GLS составила $-17,5 \pm 1,9\%$, через 8 мес. $-16,6 \pm 1,4\%$ и в 14 мес. $-17,7 \pm 1,9\%$ vs $-19,4 \pm 2,4\%$ до ЛТ ($p<0,01$). Снижения ФВ ЛЖ при этом не наблюдалось. Чаще изменения отмечались у женщин с раком левой молочной железы и ограничивались изменениями передних сегментов миокарда ЛЖ. Именно при левостороннем раке было отмечено повышение уровня сТн Т в крови [207]. В другом исследовании у пациентов с лимфомой Ходжкина через 22 ± 2 года после лечения оценивалась функция миокарда. Сравнивались группы только с ЛТ в области средостения ($n=20$, средняя доза 41 Грей) и ЛТ в сочетании с АЦ ($n=27$). GLS была значимо снижена в группе комбинированного лечения по сравнению с группой, получавшей только ЛТ ($-16,1 \pm 1,9\%$ vs $-17,5 \pm 1,7\%$, соответственно, $p<0,05$). При этом обе группы пациентов имели достоверное снижение GLS по сравнению с группой контроля ($-20,4 \pm 1,7\%$, $p<0,001$). Циркулярная деформация также уменьшилась в группах ($-18,3 \pm 3,2\%$ и $-17,8 \pm 3,6\%$, соответственно, vs $-22,5 \pm 2,1\%$ в группе контроля, $p<0,001$). ФВ ЛЖ не различалась между группами ($55 \pm 8\%$ vs $56 \pm 6\%$, $p=1,0$), но была меньше по сравнению с контрольной группой ($62 \pm 5\%$, $p<0,05$) [208]. В идеале определение параметров деформации ЛЖ должно проводиться до и после каждого сеанса потенциально кардиотоксичной терапии. В таком случае появляется возможность своевременно поменять

схему лечения, начинать профилактику СН. Все исследования важно проводить на одном и том же приборе определенного производителя, т.к. единых стандартов для разных производителей медицинской техники нет. Это принципиальный недостаток данной методики. Второй недостаток — ограничения, связанные с неоптимальной визуализацией. Конституциональные особенности больного, наличие рубцов в области ультразвукового “окна” могут в значительной степени повлиять на анализ. Третий фактор (несмотря на то, что методика автоматизирована) — субъективный компонент оценки результатов исследования, влияет на окончательный результат. Все эти факторы ограничивают применение STE в рутинной клинической практике. Тем не менее возможность предсказать развитие СН на доклинической стадии — очень привлекательная перспектива, и методика представляет несомненный интерес.

Радиоизотопные методы диагностики

Ранее при оценке пациентов, получавших ХТ, равновесная радионуклидная вентрикулография была наиболее распространенной альтернативой ЭхоКГ. Значения ФВ ЛЖ, полученные при равновесной радионуклидной вентрикулографии, продемонстрировали воспроизводимость и чувствительность, сравнимые с 3D-ЭхоКГ и МРТ. Однако в настоящее время радионуклидная вентрикулография относительно редко используется в онкологической практике из-за дополнительного радиационного облучения пациентов. Этому также способствует появление новых неинвазивных альтернативных методик, таких как МРТ и 3D-ЭхоКГ [209]. Тем не менее некоторые ядерные технологии позволяют оценивать патофизиологические и нейрофизиологические процессы на тканевом уровне. Так, радионуклидные методики, например, сцинтиграфия с применением ^{123}I метайодбензилгуанидина (^{123}I МИБГ) позволяет оценивать состояние симпатической иннервации сердца, изменения которой могут быть ранними маркерами повреждения. Нарушения нейрональной функции сердца, отражением которых является изменение захвата ^{123}I МИБГ, могут быть следствием различных патологических процессов, но важно то, что снижение захвата радиофармпрепарата является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности [210]. У пациентов, получавших АЦ, было показано быстрое и дозозависимое снижение поглощения ^{123}I МИБГ, что оказалось прогностически ценным в развитии поздней кардиотоксичности. При этом данные изменения наблюдались раньше снижения ФВ ЛЖ [211, 212]. Снижение поглощения ^{123}I МИБГ при воздействии доксорубицина было подтверждено гистологически повреждением нейронов сердца [213], что также отражает дисфункцию митохондрий миокарда [214].

МРТ

МРТ сердца — высокоточный метод изучения структуры и функции сердца, определения жизнеспособности миокарда. Возможность истинной 3D реконструкции структуры сердца позволяет рассчитывать объемы полостей сердца при МРТ с точностью, превосходящей по качеству ЭхоКГ и радионуклидные методы. Четкая визуализация миокарда, эндокардиальной поверхности позволяет также рассчитать массу миокарда. Преимущество МРТ заключается в высокой воспроизводимости результатов, отсутствии ионизирующего излучения [215]. Показано, что уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне лечения АЦ имеет дозозависимый эффект и может быть первым признаком необратимой кардиотоксичности. Точное измерение ФВ ЛЖ в динамике также позволяет на ранних стадиях выявить потенциальный токсический эффект ХТ. Компьютерная реконструкция коротких срезов сердца позволяет получить 3D изображение от основания до верхушки, измерить полость ПЖ с максимальной точностью. Соответственно, расчетные показатели, такие как ФВ ЛЖ и особенно ПЖ, масса миокарда, превосходят по точности расчеты, произведенные при 2D ЭхоКГ, более воспроизводимы и менее зависимы от исследователя. В целом данные 2D ЭхоКГ и МРТ сердца хорошо коррелируют, однако абсолютные значения по объемам различаются. По данным Armstrong AC, et al. [216] ФВ ЛЖ по данным МРТ и 3D ЭхоКГ совпадали, в то время как объемные показатели были на 5% больше по данным 2D ЭхоКГ. По данным этого же исследования, ФВ ЛЖ = 50% как пороговый уровень для определения кардиотоксичности может быть применена на основании МРТ, но не ЭхоКГ. Если решается вопрос о прекращении ХТ при достижении порогового уровня ФВ ЛЖ, то правильнее опираться на данные МРТ, а не 2D ЭхоКГ.

При ХТ рака в динамике следует опираться на один метод оценки ФВ ЛЖ, идеально — МРТ, либо 3D ЭхоКГ (выполненной на одном аппарате одним исследователем). МРТ сердца — уникальная методика, совмещающая в себе возможность точной оценки сократимости и характера локального поражения миокарда. МРТ дает настолько ценную информацию, что часто позволяет не проводить биопсию миокарда для верификации диагноза. Данная методика может быть использована для определения ранней и поздней дисфункции миокарда у пациентов, получавших ХТ. Предварительные исследования показали, что при использовании Т2-взвешенных последовательностей уже через 3 дня терапии АЦ наблюдается значимое повышение интенсивности сигнала, что отражает интерстициальный отек и прогнозирует снижение ФВ ЛЖ в течение ближайшего года [217]. При этом увеличение интенсивности сигнала более чем в 5 раз на 3-й день лечения предсказывало зна-

чимое снижение ФВ ЛЖ к 28 дню [218]. Феномен отсроченного усиления позволяет идентифицировать ткань с медленным выведением контраста, чаще всего это участки фиброза. Fallah-Rad N, et al. обнаружили субэпикардальное линейное отсроченное усиление у всех 10 пациентов с КМП, индуцированной трастузумабом [219]. Однако в некоторых исследованиях не выявлено отсроченное усиление на фоне терапии АЦ даже при снижении ФВ ЛЖ [220]. Как было отмечено выше, маркером поздней кардиотоксичности считают снижение массы миокарда ЛЖ. При проведении МРТ пациентам, перенесшим РМЖ, в отдаленном периоде среднее значение массы ЛЖ оказалось менее 2-х стандартных отклонений от среднего значения в популяции в половине случаев [216]. Недостаток МРТ — его высокая стоимость, относительно малая доступность, невозможность выполнения исследования у кровати больного [221]. Дополнительные трудности создают имплантаты и устройства из ферромагнитных сплавов. Кроме того, больные, страдающие клаустрофобией, обычно не могут проходить это обследование.

МСКТ дает хорошо воспроизводимые и высокоточные данные о сократимости ЛЖ. МСКТ позволяет одновременно оценить состояние коронарного русла и сократимости миокарда, но ее недостаток связан с дополнительной лучевой нагрузкой на пациента.

Биомаркеры кардиотоксичности противоопухолевых препаратов: **сTn**

В ранней диагностике кардиотоксичности могут использоваться различные биомаркеры. К ним прежде всего относятся определяемые в плазме крови сTn I и T — высокочувствительные маркеры повреждения миокарда, которые могут быть ранними показателями кардиотоксичности. Так, даже небольшое повышение уровня сTn I после введения химиопрепаратов считается мощным индикатором повреждения миокарда ЛЖ и неблагоприятного прогноза. Кроме того, повышение уровня сTn может быть использовано для предсказания последующего развития систолической дисфункции ЛЖ на очень ранней стадии. По данным Cardinale D, et al. на фоне высокодозовой терапии АЦ прирост сTn I отмечался у 30% из 703 включенных в исследование больных РМЖ [222]. При этом измерения проводились серийно через 12, 24, 36 и 72 ч после окончания каждого курса лечения. У 70% больных (495 пациентов) сTn I не повышался, при этом 12-мес. наблюдение позволило выявить у них низкий риск ССО ХТ (1%). У 21% (145 пациентов) сTn I повышался в процессе лечения периодически. Риск ССО у них был средним — у 37% из них в течение 12-мес. наблюдения были выявлены различные ССО. А у 9% (63 пациента) риск ССО оказался высоким, поскольку у 84% из них в течение годовичного наблюдения отмечены те или иные ССО.

Таким образом, определение повышенного уровня сТн в динамике, до и после лечения, а также на фоне терапии позволяет вовремя скорректировать терапию химиопрепаратами. Опубликованы и другие данные о возможности использования вчТн I для диагностики кардиотоксичности [194].

Натрийуретические пептиды

В ранней диагностике кардиотоксичности широко используются и натрийуретические пептиды. Уровень предсердного натрийуретического гормона коррелирует с нарушениями сократимости миокарда и позволяет не только диагностировать СН, но и следить за эффективностью ее лечения [223]. Однако в исследовании Ку В, et al. [224] при изучении возможности различных биомаркеров в определении ранней кардиотоксичности у больных РМЖ в процессе противоопухолевого лечения концентрация NT-proBNP не изменялась и не предсказывала развитие кардиотоксичности. В то же время выраженное повышение вчТн I и миелопероксидазы (МРО) продемонстрировало высокое прогностическое значение клинически выраженной кардиотоксичности ($p=0,04$).

Новые биомаркеры кардиотоксичности противоопухолевого лечения

Для диагностики доклинической кардиотоксичности в настоящее время стало возможным применение новых биомаркеров развития СН и фиброза миокарда, таких как МРО, галектин-3 и растворимый супрессор туморогенности 2 (ST2).

Галектин 3 — биомаркер фиброза миокарда, относится к β -галактозид-связывающим белкам семейства галектинов. Галектин-3 является маркером воспалительного ответа при ХСН, он выделяется преимущественно во время дифференцировки моноцитов в макрофаги [225] и участвует во многих процессах при острой воспалительной реакции, таких как активация и адгезия нейтрофилов, хемоаттракция моноцитов, апоптоз нейтрофилов и активация тучных клеток [226]. Он также выделяется на фоне хронических воспалительных процессов, при которых происходит пролиферация фибробластов, повреждение тканей и отложение коллагена, что, в свою очередь, приводит к фиброгенезу [196] и, таким образом, отражает связь между воспалением и фиброзом, в частности в миокарде [227].

Еще одним новым биомаркером повреждения миокарда является **миелопероксидаза (МРО)**. Этот фермент в основном содержится в гранулах нейтрофилов, а также в моноцитах и некоторых типах тканевых макрофагов. После активации фагоцитов происходит их дегрануляция, и МРО секретируется либо внутрь фагосомы, либо во внеклеточное пространство [228]. МРО является ферментом, уча-

ствующим в перекисном окислении липидов. МРО продуцируется нейтрофилами в процессе окислительного стресса. В последние годы была выявлена весомая роль МРО в воспалительном генезе сосудистых заболеваний, в т.ч. атеросклероза: циркуляция МРО в плазме и сыворотке крови является негативным предиктором исхода острого коронарного синдрома (ОКС), а также СН [229, 230]. В исследовании Ку В, et al. было выявлено увеличение МРО и сТн I через 3 мес. после начала ХТ, что свидетельствовало о раннем кардиотоксическом повреждении миокарда у больных РМЖ, получавших АЦ, таксаны и трастузумаб [224].

К относительно новым биомаркерам повреждения сердца относится и **растворимый супрессор туморогенности 2 (ST2)**. Этот маркер фиброза миокарда входит в семейство рецепторов интерлейкина 1 и кодируется геном *IL1RL1*. ST2 отражает тяжесть таких неблагоприятных изменений в сердце, как ремоделирование и фиброз миокарда на фоне ИМ, ОКС или прогрессирования СН [231, 232]. ST2 существует в двух изоформах, непосредственно участвующих в патогенезе заболеваний сердца: растворимой (упоминается как растворимые ST2 или sST2) и связанной с мембраной в виде мембранного рецептора (рецептор ST2 или ST2L). Лигандом для ST2 является интерлейкин-33 (IL-33). Связывание IL-33 с мембранным рецептором ST2, в ответ на воспаление или повреждение миокарда, способствует антигипертрофическому и антифибротическому эффекту, т.е. обеспечивает кардиопротективный эффект. Но кардиопротекторное действие IL-33 нивелируется растворимой формой sST2, которая подобно сети улавливает IL-33, препятствуя его связыванию с мембранным рецептором ST2. При этом повышение концентрации sST2 способствует гибели кардиомиоцитов, усилению фиброза и ухудшению функции сердца [232].

Таким образом, для своевременного выявления и лечения ССО, связанных с ХТ и ЛТ, используется широкий арсенал современных диагностических методов. Для оценки сократимости сердца, в первую очередь — это 2D и 3D ЭхоКГ, анализ деформации миокарда — STE, MPT сердца, радиоизотопная вентрикулография. Некоторые биохимические маркеры, в т.ч. и новые, а поэтому малоизвестные широкому кругу практических врачей маркеры фиброза миокарда, позволяют на раннем этапе диагностировать поражение миокарда, мониторировать состояние сердечно-сосудистой системы, эффективность и безопасность лечения.

Профилактика и лечение кардиотоксичности, вызванной противоопухолевым лечением

В настоящее время существуют две основные стратегии профилактики ССО противоопухолевой

терапии: изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов [233]. Выделяют первичную и вторичную профилактику кардиотоксичности. В первичной профилактике нуждаются больные с высоким и очень высоким риском развития кардиотоксичности. Вторичная профилактика проводится пациентам с признаками субклинического поражения сердца (снижение GLS, повышение уровня биомаркеров повреждения миокарда при отсутствии клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии) для минимизации риска последующего развития систолической дисфункции и СН. При выявлении дисфункции ЛЖ, связанной с противоопухолевым лечением, независимо от степени риска кардиотоксичности и наличия симптомов проводится общепринятая терапия СН. Модификация противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности включает ограничение суммарной дозы АЦ в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов, использование усовершенствованных способов доставки АЦ (липосомальных форм), а также менее кардиотоксичных схем ХТ [240].

Модификация противоопухолевой терапии

Поскольку выраженность кардиотоксического действия АЦ зависит от их пиковой концентрации, а противоопухолевая эффективность — от средней концентрации в плазме (площади под фармакокинетической кривой) [234], дробное или пролонгированное их введение представляется простым средством снижения риска развития дисфункции ЛЖ и ХСН без потери противоопухолевой эффективности.

Исследование различных режимов введения АЦ с использованием эндомиокардиальной биопсии показало, что введение препарата по 20 мг/м² 1 раз в нед. приводило к значительному уменьшению повреждения миокарда по сравнению с однократной инфузией 60 мг/м² 1 раз в 3 нед. Использование непрерывной инфузии доксорубина в течение 48–96 ч вместо стандартного способа введения у больных метастатическим РМЖ также сопровождалось уменьшением морфологических изменений миокарда без различий в противоопухолевой эффективности. Но необходимо отметить, что изменение режима терапии производит онколог. Использование липосомальной формы доксорубина — еще одна возможность снижения его кардиотоксичности у больных высокого кардиотоксического риска [240].

Первичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией

Одной из важных мер немедикаментозной первичной профилактики АЦ кардиотоксичности на-

ряду с соблюдением здорового образа жизни (диета, отказ от курения, контроль массы тела) являются регулярные физические нагрузки [232]. Аэробная нагрузка ослабляет кардиотоксическое действие доксорубина за счет различных механизмов, включающих уменьшение образования активных форм кислорода, снижение активации проапоптотических сигнальных путей, поддержание пролиферации кардиомиоцитов, нормализацию кальциевого обмена и улучшение энергообеспечения миокарда [235]. В этой связи физические нагрузки могут быть предложены в качестве нефармакологической стратегии профилактики химиотерапевтической кардиотоксичности.

В доклинических исследованиях по предупреждению АЦ кардиотоксичности многие препараты также продемонстрировали потенциальный кардиопротективный эффект, но лишь некоторые из них (дексразоксан, БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны, антагонисты альдостерона, статины и миокардиальные цитопротекторы) подтвердили его в клинических испытаниях [52, 236].

Дексразоксан — единственный одобренный Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами (FDA) препарат для первичной профилактики ЛЖ и ХСН, индуцированной АЦ у взрослых и детей [237].

Связываясь с топоизомеразой Пβ, дексразоксан предотвращает образование комплекса АЦ-топоизомераза — Пβ — ДНК [238], что и лежит, по современным представлениям, в основе его защитного действия [239]. В то же время имеются данные о возможном влиянии дексразоксана на противоопухолевую эффективность АЦ [240]. В этой связи его использование одобрено у взрослых только при прогрессирующем или метастатическом РМЖ, если суммарная доза доксорубина составила >300 мг/м² и при этом целесообразно продолжение лечения АЦ.

Результаты ряда исследований свидетельствуют об эффективности БАБ в первичной профилактике поражения сердца, вызванного АЦ. Так, в метаанализе 46265 пациентов с РМЖ продемонстрировано повышение выживаемости тех из них, кто получал БАБ [241]. Среди механизмов защитного действия БАБ рассматривают уменьшение последствий окислительного стресса [242] и активацию способствующих выживанию клеток сигнальных путей [243]. Показано, что карведилол, обладающий помимо β-адреноблокирующих антиоксидантными свойствами, ограничивает возникновение гистологических изменений миокарда, вызываемых доксорубицином [244]. Согласно данным некоторых авторов, профилактическое назначение больным карведилола может предотвращать негативное влияние АЦ как на систолическую, так и на диастолическую функцию

ЛЖ [245]. Кроме того, опубликовано исследование, подтверждающее кардиопротективный эффект карведилола у детей на фоне терапии адриамицином [246]. Однако в недавно завершившемся крупном проспективном плацебо-контролируемом исследовании по первичной профилактике АЦ кардиотоксичности карведилол в ранние сроки после ХТ не предупреждал снижение ФВ ЛЖ, хотя и приводил к снижению частоты развития диастолической дисфункции в сравнении с плацебо, а также снижал количество пациентов с повышенным уровнем сТп, что свидетельствовало о регрессе субклинической кардиотоксичности [247]. Кардиопротективный эффект продемонстрирован и при использовании БАБ небиволола в качестве средства первичной профилактики кардиотоксичности, вызванной АЦ. Так, в проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании больные РМЖ были рандомизированы в группы, получающие небиволол или плацебо на фоне противоопухолевой терапии с включением АЦ. В группе плацебо через 6 мес. после начала терапии отмечено статистически значимое увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров ЛЖ, а также уровня NT-proBNP. А небиволол обеспечивал кардиопротективный эффект, что проявлялось предотвращением снижения ФВ ЛЖ и развития ремоделирования ЛЖ [248]. В другом исследовании применение небиволола за 7 дней до начала ХТ и в течение 6 мес. лечения АЦ онкологических больных предупреждало значительное снижение сократимости ЛЖ и развитие ХСН [222]. Однако кардиопротективное действие характерно не для всех БАБ. Так, метопролола сукцинат не оказывал защитного влияния при совместном назначении с АЦ [249, 250], а неселективный БАБ пропранолол даже потенцировал их кардиотоксический эффект [251].

иАПФ также рассматриваются некоторыми авторами в качестве средств первичной профилактики дисфункции ЛЖ и ХСН. Механизмы их кардиопротективного действия включают ослабление оксидативного стресса [252-254], нормализацию внутриклеточного обмена кальция [255], снижение блокирующего влияния ангиотензина II на ErbB2 (HER₂/neu) систему [256], изменение экспрессии генов, ответственных за метаболизм кардиомиоцитов и функцию митохондрий [257], и уменьшение образования интерстициального фиброза [258]. Однако, несмотря на многообещающие результаты доклинических испытаний [250, 251, 258], данные клинических исследований по использованию иАПФ в качестве средств первичной профилактики дисфункции ЛЖ и ХСН всем больным, получающим АЦ, противоречивы. Так, в длительном проспективном рандомизированном клиническом исследовании не было выявлено достоверных различий в показателях внутрисердечной гемодинамики и частоте развития ХСН между

группами больных лимфомами, получавших эналаприл, метопролол или плацебо на фоне терапии доксорубицином. В то же время в систематическом обзоре и метаанализе Raimondi S, et al. [241] был отмечен кардиопротективный эффект иАПФ эналаприла при его использовании для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности. В качестве средства для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности некоторыми авторами предлагается использование иАПФ зофеноприла, для которого характерна высокая поглощаемость тканями сердца, обеспечивающая ему более пролонгированное ингибирование ангиотензинпревращающего фермента по сравнению с другими препаратами этой группы [241, 259]. Помимо этого, за счет наличия сульфгидрильной группы зофеноприл обладает антиоксидантными свойствами и является эффективным поглотителем свободных радикалов [260, 261]. Этот компонент механизма действия, вероятно, участвует в кардиопротекции, связанной с повреждением сердца, вызванным окислительным стрессом [262, 263].

В нескольких небольших рандомизированных исследованиях отмечено снижение риска развития дисфункции ЛЖ, вызванной АЦ, при профилактическом лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Так, телмисартан, назначенный за неделю до терапии АЦ, оказывал кардиопротективное действие у больных с различными солидными опухолями. При этом телмисартан предотвращал образование активных форм кислорода и повышение интерлейкина-6. Авторы заключили, что телмисартан препятствует повреждению миокарда ЛЖ АЦ за счет подавления окислительного стресса и воспаления [195]. В другом 2x2 факториальном РКИ PRADA по первичной профилактике систолической дисфункции ЛЖ АЦ был продемонстрирован кардиопротективный эффект БРА кандесартана. Снижение систолической функции ЛЖ в группе кандесартана было менее выраженным (0,8% vs 2,6% в группе плацебо, $p=0,026$) [250].

Первичная профилактика дисфункции ЛЖ и ХСН, вызванной АЦ, может быть более эффективной при сочетанном использовании иАПФ и БАБ. Об этом свидетельствуют результаты исследования OVERCOME, в которое были включены больные злокачественными заболеваниями крови, получавшие высокие дозы АЦ. Назначение им эналаприла и карведилола не только предотвращало снижение ФВ ЛЖ и ХСН, но и снижало частоту смертельных исходов [264].

С целью первичной профилактики АЦ кардиотоксичности также использовался антагонист минералокортикоидных рецепторов спиронолактон. Его назначение в РКИ больным РМЖ в дополнение к терапии АЦ сопровождалось лишь незначительным снижением ФВ ЛЖ, не достигшим статисти-

ческой значимости. В то же время в группе плацебо к окончанию противоопухолевого лечения было отмечено статистически значимое снижение ФВ ЛЖ. При этом спиронолактон на фоне лечения АЦ оказывал кардиопротективное действие не только на систолическую, но и на диастолическую функцию ЛЖ [265]. В литературе представлены результаты нескольких клинических исследований, подтверждающих эффективность статинов в профилактике АЦ кардиотоксичности. Так, в ретроспективном наблюдательном исследовании совместное с АЦ назначение статинов (по другим показаниям) сопровождалось снижением риска ХСН у больных РМЖ [266]. Учитывая плеiotропные антиоксидантные и противовоспалительные свойства статинов, можно полагать, что они могут быть эффективными препаратами для первичной профилактики дисфункции миокарда, связанной с кардиотоксичностью АЦ. Так, в небольшом проспективном исследовании профилактическое назначение аторвастатина в процессе лечения АЦ позволяло предотвратить снижение ФВ ЛЖ, наблюдавшееся в группе контроля [267]. В observationalном исследовании Chotenimitkhun R, et al. у онкологических пациентов на фоне 6-мес. лечения АЦ в сочетании со статинами ФВ ЛЖ практически не изменилась, а в контрольной группе она достоверно ($p=0.03$) снизилась на 6,5% в сравнении с исходным уровнем [268].

Сравнительно недавно в перечне лекарственных средств для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности появились новые классы препаратов. Так, в экспериментальном исследовании было показано, что профилактическое назначение ингибитора ионных f -каналов синусового узла ивабрадина перед началом терапии доксорубицином препятствует развитию кардиотоксического действия [269]. Терапия доксорубицином приводила к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению активности антиоксидантных систем: супероксид-дисмутазы и каталазы, повышению уровня ферментов (изофермент лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназа МВ), в то время как профилактическое назначение ивабрадина ассоциировалось с урежением ЧСС, восстановлением активности антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствованием повреждению кардиомиоцитов. В клиническом исследовании профилактическое назначение ивабрадина 95 больным РМЖ, получавшим ХТ доксорубицином, сопровождалось купированием основных проявлений кардиотоксичности (сердцебиение, перебои в работе сердца, инспираторная одышка) и разнообразных нарушений на ЭКГ [270]. В другом исследовании у 65 больных РМЖ, получающих АЦ, также продемонстрирован кардиопротективный эффект ивабрадина. В группе больных, в дополнение к АЦ получавших ивабрадин, GLS ЛЖ оставалась на

стабильном уровне, что привело к достоверным различиям в сравнении с группой контроля, в которой этот показатель, отражающий ранние, доклинические нарушения сократимости миокарда, после лечения АЦ значимо снижался [271]. Не менее интересными представляются результаты экспериментального исследования по профилактическому назначению миокардиального цитопротектора триметазидина МВ за 5 дней до начала терапии доксорубицином, что привело к значительному снижению повреждения миокарда, оцениваемому по повышению уровня креатинфосфокиназы МВ [272]. На ультраструктурном уровне триметазидин МВ приводил к устранению отека и мононуклеарной клеточной инфильтрации миокарда, а также предупреждал повреждение митохондрий за счет подавления окислительного стресса и увеличения антиоксидантной активности.

С учетом механизма нарушений метаболизма и снижения синтеза АТФ в митохондриях кардиомиоцитов на фоне терапии АЦ, что сопровождается снижением сократимости миокарда с последующим развитием систолической дисфункции ЛЖ и ХСН, весьма перспективной является идея первичной профилактики кардиотоксического действия триметазидином МВ. Эта стратегия была проверена в нескольких проспективных исследованиях при РМЖ. В исследовании у 61 пациентки, которым проводилась ХТ, профилактическое назначение триметазидина МВ продемонстрировало сходные кардиопротективные свойства с дексразоксаном [273]. В другое исследование были включены 50 больных РМЖ, назначение триметазидина МВ половине из них предотвращало повышение уровня биохимического маркера повреждения кардиомиоцитов — $vcTn$, величина которого сохранялась на стабильно нормальном уровне, а показатели деформации миокарда ЛЖ по данным технологии speckle-tracking улучшались, так же как и качество жизни пациенток по данным опросника SF-36 [274]. В журнале Lancet был описан клинический случай, в котором триметазидин МВ продемонстрировал высокую эффективность у пациентки с острой кардиотоксичностью, которая проявлялась снижением ФВ ЛЖ с 58 до 38% на фоне терапии доксорубицином [275]. Лечение триметазидином МВ позволило практически полностью восстановить систолическую функцию ЛЖ до 53%. В другом исследовании трехмесячная терапия триметазидином МВ на фоне высокодозовой терапии АЦ позволила уменьшить диастолическую дисфункцию ЛЖ, а также частоту и длительность эпизодов депрессии сегмента ST по данным суточного мониторирования ЭКГ [276]. При достижении кумулятивных доз доксорубицина >1000 мг/м² в контрольной группе отмечалось значительное снижение систолической функции ЛЖ, в то время как при терапии триметазидином МВ ФВ ЛЖ достоверно не изменялась [277].

В исследовании Tase AG, et al. [278] показано, что триметазидин МВ снижает риск развития ХСН/дисфункции ЛЖ у пациентов с раком мочевого пузыря на фоне терапии эпирубицином.

Еще одним весьма перспективным препаратом в первичной профилактике АЦ кардиотоксичности является натриевая соль ФКР, механизм кардио- и вазопротекции которого непосредственно связан с предупреждением митохондриальной дисфункции, дисрегуляции кальциевого гомеостаза и нарушений метаболизма высокоэнергетических фосфатов и ЖК в митохондриях кардиомиоцитов и их утилизации, а также подавлением образования свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс и апоптоз кардиомиоцитов. Как было показано выше, АЦ снижают концентрацию АТФ и ФКР более, чем на 50%. При этом уменьшение соотношения ФКР/АТФ сохраняется у пациентов даже через 4 года после окончания ХТ [278]. ФКР играет важнейшую роль в тканях с высокой потребностью в энергии, в т.ч. в миокарде, скелетных мышцах и головном мозге. Благодаря высокой тропности к фосфолипидам клеточной мембраны, ФКР стабилизирует ее бифосфолипидный слой, оказывая мембрано-протективное действие в условиях ишемии, токсического и инфекционного повреждения миокарда, и замедляет распад фосфолипидов на лизофосфоглицериды. Таким образом, он обеспечивает протекцию структурной целостности мембраны. Кроме того, он поддерживает и ресинтез АТФ в митохондриях, а также транспорт энергии к местам ее потребления за счет так называемого “фосфокреатинного челнока”. Еще одной важной составляющей механизма действия ФКР является обеспечение эффективной работы ионных каналов и, как следствие, дополнительная поддержка сократительной функции миокарда [279]. Таким образом, ФКР, влияя на основные побочные эффекты АЦ, эффективно защищает сердце от их кардиотоксического воздействия. Подтверждением этого являются результаты ряда исследований. Так, в рандомизированном клиническом исследовании Wang W, et al. [280] добавление 65 пациенткам с РМЖ ФКР после каждого из 6 циклов ХТ эпирубицином и доцетакселом привело к достоверному ($p < 0,001$) снижению повреждения миокарда по сравнению с контрольной группой пациентов ($n=65$), получавших только стандартную ХТ. Об этом свидетельствовало достоверное ($p < 0,001$) уменьшение по сравнению с контрольной группой МВ фракции креатинфосфокиназы на 44%, лактатдегидрогеназы на 48% и гидроксibuтират-дегидрогеназы на 40%. Уровень С-реактивного белка в группе ФКР в динамике снижался более выраженно, а уровень сТн Т возрастал менее существенно, чем в контрольной группе, причем различия между этими показателями приобрели достоверность уже после 4-го кур-

са ХТ. При этом ФВ ЛЖ в обеих группах снижалась, оставаясь в пределах нормальных величин, однако группе ФКР после 6-го курса ХТ ее снижение было на 5% менее выраженным и достигло достоверных различий ($p < 0,001$) с контрольной группой. В другом исследовании применение экзогенного ФКР у пациентов пожилого и старческого возраста, прооперированных по поводу колоректального рака, сопровождалось 5-кратным снижением послеоперационных осложнений, а также сокращением сроков госпитализации [281]. Кроме того, ФКР улучшает качество жизни и переносимость терапии АЦ за счет уменьшения их кардиотоксического эффекта [282].

Вторичная профилактика кардиотоксичности, вызванной противоопухолевой терапией

Под вторичной профилактикой дисфункции ЛЖ и ХСН, связанной с противоопухолевой терапией, подразумеваются мероприятия, направленные на предотвращение прогрессирования уже сформировавшейся дисфункции миокарда и предупреждение манифестации ХСН [233]. Основанием для проведения вторичной профилактики кардиотоксичности противоопухолевой терапии являются признаки субклинического поражения миокарда в виде повышения уровня вчТн и/или снижение GLS ЛЖ $\geq 15\%$ от исходного уровня. Стратификация риска развития кардиотоксичности с помощью вчТн позволяет значительно повысить эффективность профилактики ССО противоопухолевого лечения. Так, в работе Cardinale D, et al. [222] лечение эналаприлом пациентов с повышенным уровнем сТн I, определенном в течение 72 ч после завершения высокодозовой АЦ терапии, предотвращало снижение ФВ ЛЖ и снижало частоту развития других сердечно-сосудистых событий (сердечная смерть, отек легких, ХСН, нарушение ритма).

В настоящее время для вторичной профилактики АЦ кардиотоксичности нередко применяется комбинация иАПФ и БАБ. Так, в исследовании Cardinale D, et al. у 201 пациента с ФВ ЛЖ $< 45\%$ на фоне ХТ назначение комбинации эналаприла и карведилола привело к восстановлению функции ЛЖ у 42% больных [222]. При этом ответ на терапию зависел от времени начала терапии. Ни у одного из пациентов со снижением ФВ ЛЖ продолжительностью > 6 мес. ответа на терапию не отмечалось. Но для выявления кардиотоксичности и проведения ее вторичной профилактики необходимо определять не только степень снижения ФВ ЛЖ, отражающую наличие систолической дисфункции ЛЖ. В последние годы было показано, что бессимптомная диастолическая дисфункция ЛЖ, связанная с нарушением активной релаксации и повышением жесткости миокарда, может выявляться у пациентов как самый ранний признак кардиотоксичности еще до завершения первого

курса ХТ и без явных клинических проявлений СН [283, 284]. Затем к диастолической присоединяется и систолическая дисфункция с последующим развитием ХСН [180, 285]. Формирование диастолической дисфункции может быть отчасти обусловлено усиленным АЦ-зависимым свободно-радикальным окислением с последующей перегрузкой кардиомиоцитов кальцием и натрием.

В экспериментальном исследовании Cappetta D, et al. [286] на модели 344 крыс, получавших кумулятивную дозу доксорубина ($15 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$) в течение 2 нед., оценивалась диастолическая функция ЛЖ, после чего в течение 4 нед. животным давали ранолазин по $80 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$. У животных, получавших доксорубин, постепенно ухудшалась диастолическая, а затем и систолическая функция ЛЖ. Ранолазин снижал экспрессию миокардиальной НАДФ оксидазы 2 типа и оксидативный/нитративный стресс. Экспрессия натрий/кальциевого обменника 1 типа и натриевых (Na_v) каналов была снижена, а белка саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума Ca^{2+} -АТФазы 2 типа — увеличена. Кроме того, ранолазин снижал доксорубин-индуцированное гиперфосфорилирование и окисление Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназы 2, что сопровождалось уменьшением фиброобразования миокарда. Авторы пришли к заключению, что ранолазин предотвращает доксорубиновую КМП и снижает выраженность диастолической дисфункции, индуцированной доксорубином за счет увеличения притока Na^+ и изменяя обмен Ca^{2+} и Na^+ в кардиомиоцитах. Таким образом, ранолазин, являясь мощным и селективным ингибитором позднего тока ионов натрия, улучшает диастолическую функцию в эксперименте, на моделях животных и у пациентов с ее нарушением [287–289]. Его кардиопротективный эффект можно объяснить снижением перегрузки клеток Na^+ и Ca^{2+} при их избыточном накоплении [290–292]. Кроме того, ранолазин защищает кардиомиоциты от опосредованного доксорубином окислительного стресса [293]. На этом фоне использование ранолазина с целью снижения риска кардиотоксичности или улучшения диастолической функции ЛЖ при ее доксорубин-индуцированном снижении у онкологических больных приобретает все больший интерес [294].

Однако убедительных данных о положительном влиянии кардиопротективной терапии на ССО при вторичной профилактике кардиотоксичности противоопухолевого лечения, полученных в полномасштабных многоцентровых РКИ, пока не получено. Хотя в настоящее время проводится такое многоцентровое исследование, которое позволит ответить на вопрос, насколько эффективна вторичная профилактика ССО у больных со сниженной GLS ЛЖ, получающих противоопухолевое лечение [295].

Лечение дисфункции ЛЖ, вызванной противоопухолевой терапией

При выявлении дисфункции ЛЖ, развившейся на фоне противоопухолевой терапии, выбор наиболее рациональной тактики определяется множеством факторов, которые включают, прежде всего, степень снижения и абсолютное значение ФВ ЛЖ (более, чем на 10% от исходного уровня или абсолютное ее снижение до 53% и ниже), выраженность расчетного риска кардиотоксичности того или иного химиопрепарата, наличие у пациента факторов ССР и/или сопутствующих ССЗ, СД, возраста моложе 15 или старше 65 лет, а также предшествующей ХТ или сочетанной ЛТ на грудную клетку. Пациентам с дисфункцией ЛЖ, даже при отсутствии клинических проявлений ХСН, необходимо как можно раньше назначить общепринятую терапию ХСН (иАПФ или сартаны, БАБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ингибиторы ионных f-каналов синусового узла в минимальных дозах с последующей их титрацией до рекомендуемых или максимально переносимых). От своевременности назначенного лечения зависит вероятность восстановления (частичного или полного) функции ЛЖ. Так, в исследовании 201 пациента с АЦ-индуцированной КМП, независимо от выраженности симптомов ХСН, 74% пациентов получали максимально допустимые дозы эналаприла. Раннее выявление и лечение индуцированной АЦ кардиотоксичности ассоциировалось с повышением ФВ ЛЖ и сопровождалось более выраженным обратным развитием других инструментальных и лабораторных проявлений дисфункции миокарда [296]. В небольшом исследовании у 25 пациентов с токсической КМП, вызванной доксорубином, у большинства из которых был РМЖ, комбинация иАПФ и БАБ привела к значительному повышению ФВ ЛЖ, чего не наблюдалось при монотерапии иАПФ [297]. В рекомендациях Канадского общества кардиологов онкологическим больным с ФВ ЛЖ <40% рекомендуется назначение комбинированной терапии иАПФ или сартанами с БАБ, в т.ч. и при асимптоматическом снижении ФВ ЛЖ (снижение на 10% по сравнению с исходным уровнем или ФВ ЛЖ <53%) [298]. В метаанализе 46265 пациентов с РМЖ продемонстрировано повышение выживаемости тех из них, кто получал иАПФ в сочетании с БАБ [241]. На рисунке 2 представлена примерная схема диагностики и лечения дисфункции ЛЖ, вызванной противоопухолевой терапией, представленная в рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) в 2020г [77].

При развитии ХСН в процессе противоопухолевого лечения прежде всего следует приостановить ХТ, после чего начать лечение СН. Хотя сведений о крупных многоцентровых проспективных РКИ с иАПФ

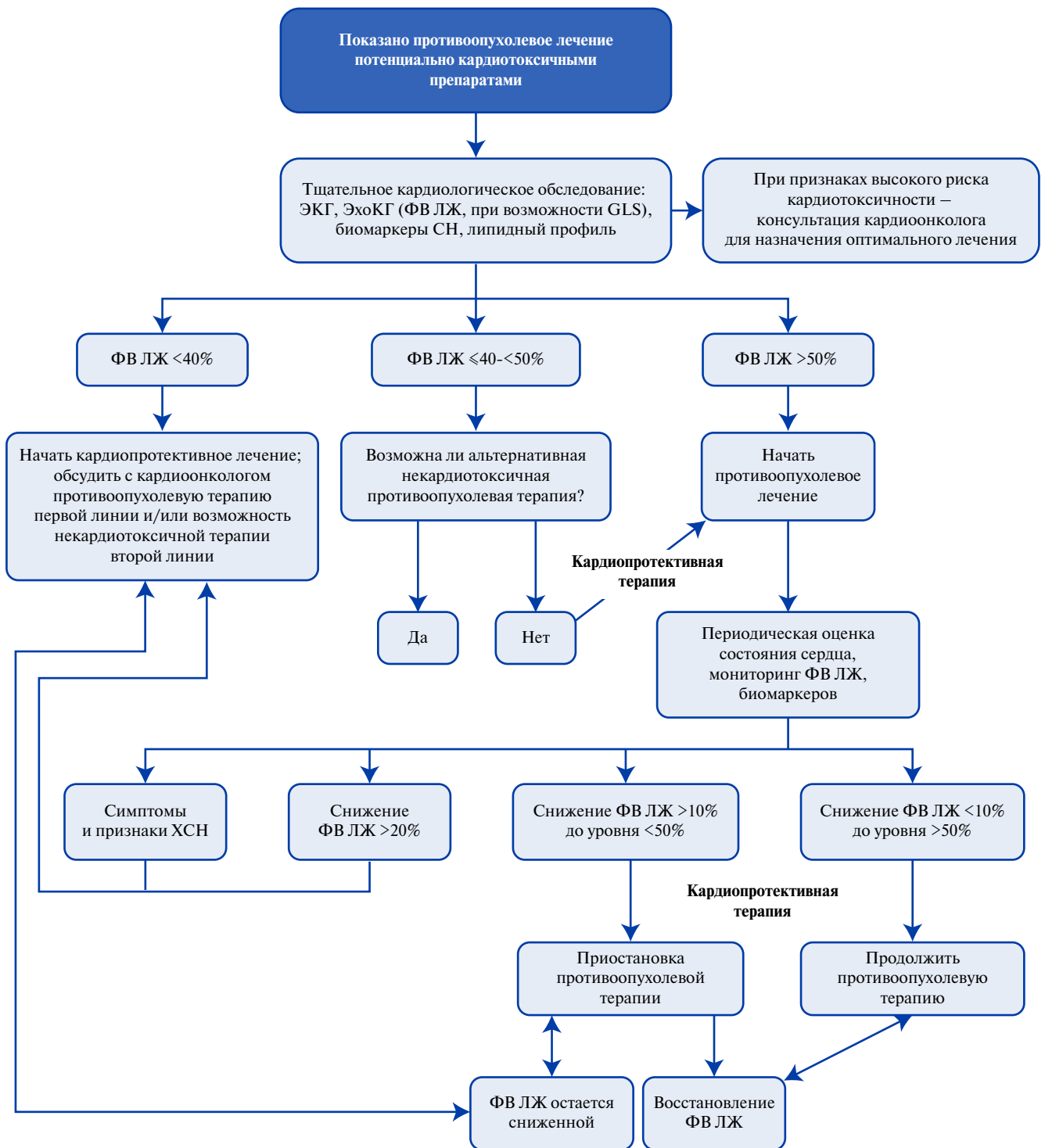


Рис. 2. Лечение ХСН, вызванной противоопухолевой терапией. Адаптировано по [77].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GLS — глобальная продольная деформация.

или сартанами, БАБ и спиронолактоном у пациентов с ХСН, индуцированной противоопухолевой терапией, пока не опубликовано, представляется логичным лечить АЦ КМП с клиническими проявлениями декомпенсации, как ХСН ишемического генеза, в соответствии с клиническими рекомендациями ОССН-

РКО-РНМОТ [299]. С возрастанием роли антагонистов минералокортикоидных рецепторов в лечении ХСН, в т.ч. с сохраненной ФВ ЛЖ, назначение спиронолактона в качестве кардиопротектора было бы вполне логичным. По крайней мере в одном исследовании было показано, что назначение пациентам

с РМЖ спиронолактона одновременно с АЦ сопровождалось менее выраженным снижением ФВ ЛЖ и способствовало сохранению его диастолической функции [265]. Этот препарат мог бы иметь огромный потенциал, но для создания прочной доказательной базы необходимы дальнейшие РКИ по оценке его эффективности и безопасности.

Относительно возможностей статинов в лечении ХСН, индуцированной ХТ, существуют противоречивые мнения. Так, в раннем клиническом испытании статинов, проведенном в исследовании CARE [300], сообщалось о неожиданном увеличении частоты РМЖ у пациентов, получающих этот класс препаратов. Однако эти данные были расценены как ошибочные, поскольку отчасти они были обусловлены очень низкой частотой случаев РМЖ в группе плацебо и дисбалансом ФР развития РМЖ в сравниваемых группах в исходном состоянии. Ни в каких других исследованиях статинов не обнаружена ассоциация или повышенный риск развития рака [301], а в последующем исследователи предположили, что статины могут оказывать положительный эффект и даже уменьшать заболеваемость раком, возможно, за счет ингибирования клеточной пролиферации системным снижением общего холестерина (ОХС). В метаанализе 7 РКИ и 9 обсервационных исследований с общим числом 7858 случаев РМЖ также не было обнаружено никакой связи между использованием статинов и РМЖ [302]. Более того, по данным 24 обсервационных исследований с общим количеством 76759 пациентов с РМЖ [303], не выявлено связи между использованием статинов и заболеваемостью РМЖ (отношение рисков (ОР) 0,99, 95% ДИ, 0,94–1,04). Наконец, в программе WHI по наблюдению за 154587 женщинами в постменопаузе в возрасте от 50 до 79 лет, у которых было выявлено 7430 случаев РМЖ, в среднем после 10,8 лет наблюдения [304] также не обнаружено никакой связи этого ОЗ с использованием статинов. Годовой коэффициент РМЖ составлял 0,42% среди больных, получающих статины, и 0,42% среди лиц, их не получавших. В настоящее время проводятся исследования, оценивающие потенциальный кардиопротективный эффект статинов при АЦ-индуцированных КМП и ХСН [305]. Но очевидно, что требуется больше данных о потенциальных кардио- и вазопротективных эффектах терапии статинами при противоопухолевом лечении.

Недавно были опубликованы результаты небольшого исследования, в котором у больных с ХСН, развившейся на фоне ХТ РМЖ, была продемонстрирована высокая эффективность и хорошая переносимость принципиально нового в кардиоонкологии препарата из группы БРА и неприлизина — надмолекулярного комплекса, в состав которого входят антагонист АТ1 рецепторов валсартан и ингибитор неприлизина сакубитрил [306, 307].

Как было отмечено выше, в настоящее время таргетная терапия представляется наиболее перспективным направлением в лечении онкологических больных, поскольку с ее помощью удастся реализовать воздействие на определяющие механизмы развития опухолевого процесса с минимизацией повреждения здоровых тканей. Препараты таргетной направленности сегодня входят в схемы лечения большого количества ЗНО, принципиально меняя возможности терапии и прогноз пациентов. Трастузумаб стал первым таргетным препаратом, эффективно используемым для лечения HER₂-позитивного РМЖ. Препарат действует через сложную систему механизмов, влияет на экспрессию рецептора, передачу сигнала, ангиогенез и иммунный ответ [308]. Исследования, посвященные первичной профилактике кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, с помощью кардиопротективных препаратов, немногочисленны. По данным ретроспективного анализа, длительное применение БАБ у больных РМЖ в процессе лечения АЦ и трастузумабом способствует уменьшению риска развития СН в течение 5-летнего наблюдения [309]. Однако одновременное назначение АЦ и трастузумаба значительно повышает частоту развития дисфункции ЛЖ и ХСН [310]. В этой связи рекомендуется соблюдение временного интервала между окончанием лечения АЦ и началом терапии трастузумабом. В РКИ MANTICOR 101-Breast по предупреждению трастузумаб-ассоциированного ремоделирования ЛЖ у больных HER₂⁺ ранним РМЖ ни иАПФ периндоприл, ни БАБ бисопролол не предупреждали незначительного увеличения конечно-диастолического объема ЛЖ. Тем не менее профилактическое назначение обоих препаратов уменьшало связанное с трастузумабом снижение ФВ ЛЖ (в группе бисопролола — достоверное) и позволило сократить количество случаев прерывания противоопухолевой терапии, обусловленное формированием ХСН [311]. В ретроспективном исследовании 499 женщин с РМЖ, получавших адъювантную терапию трастузумабом, комбинированное применение иАПФ и БАБ в качестве вторичной профилактики кардиотоксичности продемонстрировало восстановление ФВ ЛЖ в период от 3 до 12 мес. после начала этой терапии, что свидетельствует о эффективности данных препаратов в восстановлении сократительной функции скомпроментированного ХТ миокарда [312]. В другом небольшом исследовании 38 женщин, больных РМЖ с трастузумаб-индуцированной дисфункцией ЛЖ и ХСН, после завершения курсового лечения трастузумабом и стабилизации симптоматики СН, 25 женщинам были назначены максимально допустимые дозы иАПФ и БАБ. У 22 из них (88%) стабилизировалась ФВ ЛЖ и регрессировали симптомы ХСН [313].

Для лечения кардиотоксичности, вызванной трастузумабом, эксперты ESMO и канадской рабочей

группы по трастузумабу рекомендуют назначать иАПФ и БАБ пациентам с ФВ ЛЖ <40% и ХСН. Кроме того, они также рекомендуют назначение иАПФ и БАБ всем пациентам с асимптомной дисфункцией ЛЖ с ФВ ЛЖ <40% [77, 314].

В настоящее время отсутствуют исследования, оценивающие эффективность кардиопротективной терапии у пациентов, получающих таргетные препараты, ингибирующие VEGF-опосредованный неоангиогенез, такие как моноклональные антитела против VEGF бевацизумаб и пертузумаб, а также ТКИ сорафениб, лапатиниб и сунитиниб. Но подавление этими препаратами VEGF приводит к существенному снижению в сосудистой стенке синтеза мощного вазодилататора — оксида азота, и повышению сосудистого сопротивления за счет редификации (запустевания) микроциркуляторного русла. Как следствие, у этих пациентов формируется АГ. Препаратом выбора в этой ситуации является селективный БАБ небиволол, повышающий синтез оксида азота в эндотелии сосудов, обеспечивающий выраженную вазодилатацию периферического сосудистого ложа [315]. Эти особенности механизма действия небиволола могут послужить основой для предупреждения кардиотоксичности в виде диастолической дисфункции ЛЖ, развивающейся на фоне стабильно повышенного АД и формирования гипертонического сердца у пациентов, получающих ТКИ [84].

Сердечные гликозиды долгое время являлись основными препаратами в лечении СН. В настоящее время их применение ограничено. Применение дигоксина при КМП и СН, индуцированной противоопухолевой терапией, изучено недостаточно. В то же время показано, что дигоксин обладает не только кардиотропным, но и противоопухолевым действием, что было продемонстрировано в эксперименте для рака легких [317]. При немелкоклеточном раке легких дигоксин способствует нарушению структуры ДНК в опухолевых клетках и предотвращает развитие кардиотоксичности на фоне лечения адриамицином у экспериментальных животных [318]. В одном небольшом исследовании изучались эффекты профилактического применения дигоксина у 21 пациента с опухолями различной локализации, получавших терапию доксорубицином в достаточно высоких дозах: 60–75 мг/м² еженедельно в течение 3–4 нед. Дигоксин успешно предотвращал снижение сократительной способности миокарда, однако при прерывании лечения систолическая функция миокарда не отличалась от результатов группы сравнения, пациенты которой получали только доксорубин [319]. Однако дигоксин и сам обладает кардиотоксическим эффектом, что подтверждается в эксперименте и *in vitro* [320] и ограничивает широкое использование препарата. В работе японских авторов есть сведения об эффективности дигоксина при СН, обусловленной АЦ КМП, при

РМЖ. Добавление дигоксина к терапии СН (иАПФ, БАБ, диуретики) позволило увеличить ФВ ЛЖ и добиться компенсации симптомов ХСН [321]. В настоящее время нет РКИ, посвященных возможностям дигоксина в лечении и вторичной профилактике СН, индуцированной противоопухолевой терапией. При назначении дигоксина для лечения ХСН на длительный период времени необходим мониторинг концентрации препарата в плазме крови.

Нитраты и нитриты увеличивают содержание оксида азота в крови, в связи с чем отмечается уменьшение повреждения миокарда доксорубицином. В эксперименте *in vitro* и на животных было показано, что экзогенные нитраты и нитриты уменьшают частоту тяжелой кардиотоксичности, предотвращают преждевременную смерть и некоторые изменения клеточной и молекулярной структуры, индуцированные доксорубицином. В то же время неорганические нитраты не предотвращали развитие дисфункции миокарда и молекулярных изменений [322].

По данным другого исследования, экзогенные нитраты в виде диетической добавки у экспериментальных животных уменьшали дисфункцию миокарда и повреждение митохондрий. Кардиопротективный эффект был связан с угнетением процессов апоптоза, перекисного окисления липидов и гиперпродукции перекиси водорода в митохондриях [323]. Однако для определения эффективности экзогенных нитратов в профилактике кардиотоксичности необходимы рандомизированные клинические исследования.

Также существует экспериментальное обоснование применения никорандила для лечения кардиотоксичности при назначении циклофосфамида. Никорандил способствовал реверсии кардиотоксичности за счет воздействия на калиевые каналы (открытие), стимуляции экспрессии *eNOS* гена, а также противовоспалительного, антиапоптотического и антиоксидантного эффектов [324]. Однако клинических исследований по использованию никорандила для лечения кардиотоксичности лекарственной терапии в доступной литературе нет.

Как было отмечено выше, при раннем обнаружении субклинических проявлений ХСН и своевременном назначении кардиопротекторов возможно добиться частичного или полного восстановления ФВ ЛЖ и уменьшения частоты развития других ССО. При этом выраженность ответа на лечение снижается с увеличением времени от окончания ХТ до начала кардиопротективного лечения вышеперечисленными сердечно-сосудистыми препаратами. Если этот временной интервал превышал 6 мес., полного восстановления сократительной функции миокарда не отмечалось ни у одного больного [315].

Обобщая результаты многочисленных исследований по медикаментозной профилактике химио-

Таблица 5

Медикаментозная профилактика в зависимости от риска кардиотоксичности

Риск кардиотоксичности	Рекомендации по профилактике кардиотоксичности
Очень высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол, статины в низких дозах за 1 нед. до ХТ. На фоне ХТ при стабильном состоянии титровать по переносимости
Высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол или статины
Промежуточный риск	Оценить и сопоставить риск и пользу медикаментозной профилактики монотерапии любым кардиопротекторов
Низкий риск	Только мониторинг
Очень низкий риск	Только мониторинг

Примечание: адаптировано из [84].

Сокращения: БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХТ — химиотерапия.

терапевтической кардиотоксичности, Larsen CM, Mulvagh SL [84] при очень высоком риске кардиотоксичности с целью ее профилактики предложили назначать пациентам за неделю до начала ХТ тройную комбинацию из иАПФ или сартанов, карведилола и статинов в низких дозах (табл. 5). В процессе лечения эти препараты должны титроваться до максимально переносимых доз по общепринятым правилам [299].

При высоком риске кардиотоксичности ХТ авторы предлагают предупреждать ее назначением двух кардиопротекторов — иАПФ или сартанов в сочетании с карведилолом или статинами.

При промежуточном ее риске предлагается сопоставить риск побочных эффектов и пользу медикаментозной профилактики кардиотоксичности одним кардиопротектором, а при низком и очень низком риске кардиотоксичности рекомендуется только инструментально-лабораторный мониторинг потенциальных доклинических ее признаков.

Таким образом, неотъемлемой частью профилактических мероприятий химиотерапевтической кардиотоксичности является коррекция модифицируемых факторов ССР и лечение у больного сопутствующих ССЗ согласно общепринятым рекомендациям, а также изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов.

При назначении ХТ, которая может вызвать кардиотоксичность, необходимо учитывать ее риск, особенно у пациентов, которые априори считаются подверженными очень высокому и высокому риску химиотерапевтического повреждения миокарда. Таким пациентам проведение медикаментозной профилактики и лечения субклинических проявлений ХСН следует проводить с учетом их демографических и клиничко-анамнестических особенностей, а также выраженности потенциальной кардиотоксичности выбранного для лечения химиотерапевтического агента. Но необходимо подчеркнуть, что для осуществления эффективной профилактики и аде-

кватного лечения ССО, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также для выбора наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиотерапевта и специалиста по визуализирующим технологиям.

АГ как проявление кардиотоксичности противоопухолевой терапии

АГ является наиболее частым коморбидным заболеванием при ОЗ (37%) [325] и установленным ФР кардиотоксичности, вызванной ХТ, а плохо контролируемая АГ может значительно повлиять на выживаемость онкологических больных [70, 326-329].

Отмечено, что ряд известных химиотерапевтических агентов (например, ибрутиниб, фторпиримидины, цисплатин, паклитаксел, винкристин), новые противоопухолевые препараты (например, эверолимус, карфилзомиб, ритуксимаб), а также ингибиторы VEGF, такие как бевацизумаб, сорафениб, пазопаниб, акситиниб, ленватиниб, вызывают повышение АД. Риск развития АГ возрастает на 17-80% при использовании ингибиторов ангиогенеза, на 36-39% — алкилирующих препаратов, на 30-80% — иммунодепрессантов [330, 331]. Способствовать повышению АД может синдром обструктивного апноэ сна, чрезмерное употребление алкоголя, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикостероидов, эритропоэтина, оральных контрацептивов и симпатомиметиков [326]. Кроме того, АГ у пациентов с раком может быть вызвана и немедикаментозными влияниями, в т.ч. стрессом, болью, ожирением, снижением физической активности [332]. В этой связи скрининг АГ при измерении АД во время визита к врачу или при самостоятельном измерении дома рекомендован всем пациентам, получающим терапию ЗНО (рис. 3). Перед началом ХТ пациентам как минимум за 3 дня (в идеале за 5-7 дней) и в течение 7 дней после ее начала или изменения антигипертензивной терапии рекомендуется домашнее мониторирование АД [325-332].

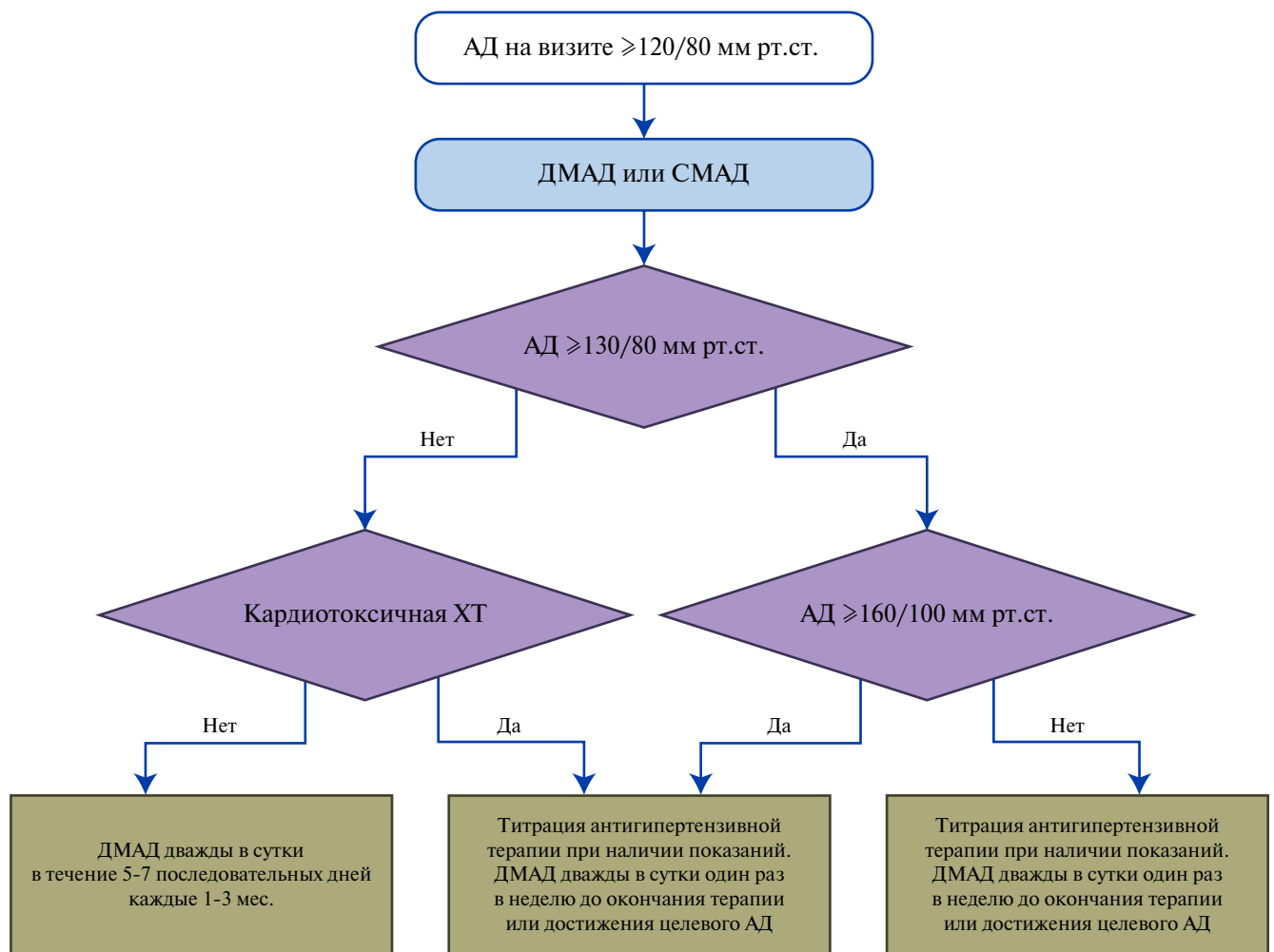


Рис. 3. Алгоритм диагностики АГ при ЗНО [337].

Сокращения: АД — артериальное давление, ДМАД — дневное мониторирование артериального давления, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ХТ — химиотерапия.

АД в состоянии покоя следует контролировать ежедневно у всех пациентов в течение первого цикла терапии ингибиторами VEGF [333]. После завершения первого цикла лечения, при условии стабильных значений АД, его следует измерять во время рутинных посещений врача или при домашнем измерении АД.

Метаанализ 77 исследований с применением ингибиторов ангиогенеза (ингибиторов VEGF) показал, что назначение данной группы препаратов ассоциировано с повышением риска развития АГ (ОШ 5,28 (4,53-6,15)), при этом число пациентов, которых необходимо пролечить ингибиторами VEGF для развития АГ — 6 человек (NNH 6). Повышался также риск развития тяжелой формы АГ (ОШ 5,59 (4,67-6,69), NNH 17), ишемии миокарда (ОШ 2,83 (1,72-4,65), NNH 85) и систолической/диастолической дисфункции (ОШ 1,35 (1,06-1,70), NNH 139), артериальной тромбоэмболии (ОШ 1,52 (1,17-1,98), NNH 141) [335]. Повышение АД происходит уже в течение

первого дня терапии, плато обычно достигается в течение 6-10 дней, когда достигаются равновесные концентрации препарата, однако характерны значительные индивидуальные вариации. Предикторами гипертонической реакции являются: возраст ≥ 60 лет, ИМТ ≥ 25 кг/м² и наличие АГ до начала терапии ингибиторами VEGF. Каждый предиктор добавляет абсолютное 10%-е увеличение риска по сравнению с исходным риском, который составляет 30% (без ФР) [334].

Пациентам с уже существующей АГ и больным с повышенным ССР (особенно получающим анти-VEGF) рекомендуется более частый мониторинг АД [325-333]. После достижения стабильного АД, в зависимости от уровня риска ССО, оценка АД проводится в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АГ [336], минимум каждые 2-3 нед. в течение оставшейся части лечения.

После прекращения терапии на основе анти-VEGF всем пациентам терапию АГ следует пере-

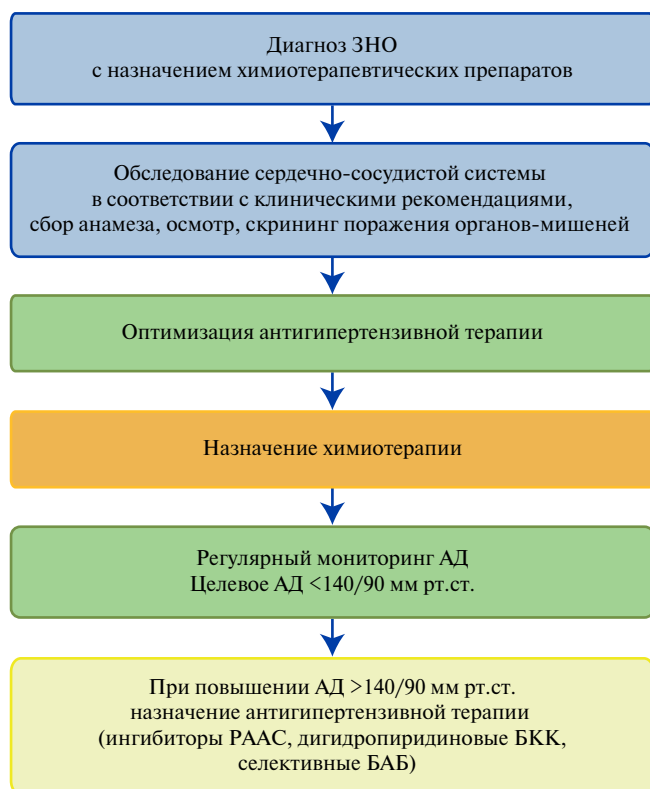


Рис. 4. Алгоритм терапии АГ при ЗНО [346].

Сокращения: АД — артериальное давление, БАБ — бета-адреноблокаторы, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЗНО — злокачественные новообразования, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

смотреть, поскольку для предотвращения гипотонии может потребоваться отмена антигипертензивной терапии.

Целевой уровень АД соответствует таковому в общей популяции, т.к. во всех клинических исследованиях противоопухолевых препаратов АГ была классифицирована в соответствии с Общими критериями для нежелательных явлений ESC, и в настоящее время нет доказательств преимущества снижения АД ниже установленных в клиническом руководстве цифр [77]. У отдельных бессимптомных пациентов с метастатическим раком уровень целевого АД может быть либерализован до <160/100 мм рт.ст. при условии постоянного мониторингирования АД [337].

У пациентов с нормальной ФВ ЛЖ и ФР ССЗ, которым назначена противоопухолевая терапия известными кардиотоксическими агентами, особенно у тех из них, кто подвергается воздействию нескольких кардиотоксических препаратов, для снижения риска развития кардиотоксичности показано профилактическое назначение иАПФ или БРА и/или селективных БАБ.

В настоящий момент недостаточно результатов крупных РКИ о том, имеет ли существенные клинические преимущества у данной группы пациентов какой-либо класс антигипертензивных препаратов.

Существует небольшое количество исследований, позволяющих предположить, что иАПФ, БРА, отдельные БАБ, такие как карведилол и небиволол, а также антагонисты минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон) могут быть предпочтительными препаратами для снижения риска кардиотоксичности [245, 247, 250, 264, 265, 311, 338, 339].

У пациентов в случае развития АГ ($\geq 140/90$ мм рт.ст.) или повышения диастолического АД на ≥ 20 мм рт.ст. на фоне противоопухолевой терапии известными кардиотоксическими химиопрепаратами показано назначение антигипертензивной терапии с предпочтением иАПФ или БРА, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов (БКК) и/или селективных БАБ для снижения риска развития кардиотоксичности (рис. 4).

У всех пациентов, получающих противоопухолевую терапию, целесообразна титрация обезболивающих препаратов до начала или усиления антигипертензивной терапии. При невозможности контролировать болевой синдром антигипертензивная терапия может быть усилена поскольку у онкологических пациентов острота болевого синдрома может существенно влиять на уровень АД — чем он более выражен, тем выше риск повышения АД [337].

На выбор антигипертензивного препарата при онкопатологии влияют 3 основных аргумента [340]:

- патогенез повышения АД — дигидропиридиновые БКК эффективны при кальций-нейрин-индуцированной АГ, диуретики — при стероид-индуцированной АГ, клонидин — при нарушении барорефлекторной регуляции;
- лекарственное взаимодействие между химиотерапевтическими и антигипертензивными препаратами;
- сопутствующая патология, влияющая на выбор антигипертензивного препарата (БАБ и иАПФ у пациентов, перенесших ИМ или ХСН).

Клинические данные свидетельствуют, что ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) является критическим компонентом в управлении АД у пациентов с АГ [342]. Ретроспективные исследования продемонстрировали способность блокаторов РААС улучшать выживаемость у онкологических больных [343]. Дигидропиридиновые БКК, такие как нифедипин и амлодипин, являются прямыми вазодилататорами и могут быть полезны в комплексном контроле АД у этой группы пациентов, хотя они являются отрицательными инотропами [344]. Однако недигидропиридиновые БКК (дилтиазем и верапамил), как правило, противопоказаны, поскольку они являются индукторами цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), что повышает риск развития лекарственных взаимодействий с противоопухолевыми препаратами [345].

У онкологических пациентов повышен риск ортостатической гипотонии после начала антигипер-

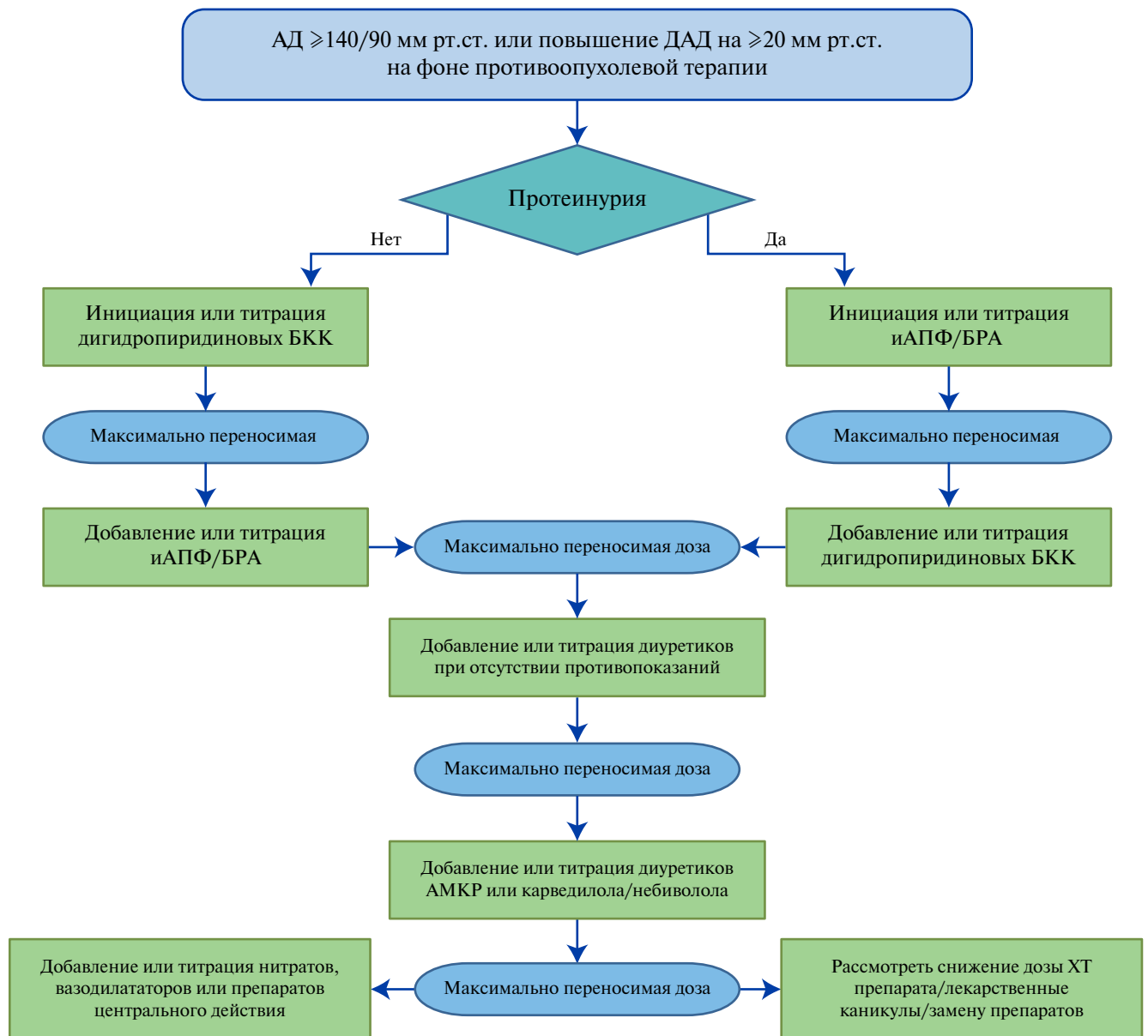


Рис. 5. Скрининг протеинурии у пациентов, получающих противоопухолевое лечение [347].

Сокращения: АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, ДАД — диастолическое артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ХТ — химиотерапия.

тензивной терапии, и в этой связи пациенты должны быть информированы о возможных ее симптомах и мерах по их предупреждению. Для идентификации связи ортостатических нарушений с приемом антигипертензивных средств можно использовать “sick-day protocol”: отмену гипотензивного препарата на 24–48 ч при появлении симптомов с последующим возвращением к терапии [346].

Комбинированная терапия иАПФ или БРА и дигидропиридиновыми БКК рекомендуется больным раком с систолическим АД ≥ 160 мм рт.ст. и диастолическим АД ≥ 100 мм рт.ст. в связи с более быстрой нормализацией АД при сочетанной терапии по сравнению с монотерапией иАПФ/БРА. Если диагно-

стирована тяжелая АГ (систолическое АД > 180 мм рт.ст. или диастолическое АД > 110 мм рт.ст.), любая терапия рака, связанная с АГ, должна быть временно отложена до тех пор, пока АД не будет контролироваться до значений < 160 мм рт.ст. (систолическое АД) и < 100 мм рт.ст. (диастолическое АД).

Терапия рака может быть возобновлена с последующим снижением дозы антигипертензивных препаратов после того, как АД достигнет целевых значений. У больных раком с резистентной АГ, связанной с приемом ТКІ, следует рассмотреть возможность применения пероральных нитратов и/или гидралазина, а у онкологических пациентов с признаками высокого симпатического тонуса, стресса и/или боли

Таблица 6

Механизмы и риск развития ИБС при противоопухолевой терапии

Препарат	Патофизиологический механизм	Риск ишемии миокарда
Капецитабин и др. препараты этой группы	• Спазм коронарных сосудов	До 68% на 5-фторурациле, 9% — на капецитабине
	• Поражение эндотелия	У 5,9% больных выявляются ишемические изменения в покое
	• Прямое кардиотоксическое действие	У 6,9% пациентов возникновение признаков ишемии миокарда
	• Тромбогенное действие	при физической нагрузке
Препараты платины (Цисплатин)	• Поражение эндотелия • Активация тромбоцитов и индукция агрегации • Тромбогенез	Увеличение риска коронарной болезни в отдаленном периоде после терапии в 1,5-7,0 раз
Ингибиторы иммунных контрольных точек	• Образование атеросклеротических бляшек • Разрыв атеросклеротической бляшки	1% случаев развития инфаркта миокарда
Лучевая терапия	• Поражения эндотелия коронарных сосудов • Разрывы атеросклеротических бляшек • Тромбозы коронарных сосудов • Спазм коронарных сосудов • Микроваскулярное поражение	Число случаев ИБС прямо зависит от среднего значения дозы радиации. Повышение риска ИБС в 4-6 раз после лучевой терапии области средостения
Таргетная терапия	• Поражение эндотелия коронарных сосудов • Разрывы атеросклеротических бляшек • Артериальные тромбозы • Микроваскулярное поражение	Риск острого коронарного синдрома в 2-6 раз больше, чем в популяции при применении ингибиторов факторов роста эндотелия сосудов. Артериальные тромбозы возникают в 1,7% случаев при применении сорафениби и в 1,4% случаев применения сунитиниба

Примечание: адаптировано из [350].

Сокращение: ИБС — ишемическая болезнь сердца.

следует назначить карведилол или небиволол. При наличии признаков задержки жидкости могут назначаться диуретики или спиронолактон.

У всех пациентов, получающих противоопухолевую терапию известными кардиотоксическими химиопрепаратами, при назначении антигипертензивной терапии необходим скрининг протеинурии (рис. 5) [337].

При наличии протеинурии (соотношение альбумин/креатинин — 300 мг/г или соотношение белок/креатинин 500 мг/г) и дисфункции ЛЖ рекомендованы блокаторы РААС с титрацией дозы. При отсутствии протеинурии возможно назначение амлодипина [337].

Прекращение приема, снижение дозы или замена противоопухолевых препаратов могут быть необходимы для контроля АД у пациентов, которые не реагируют на антигипертензивную терапию [337].

ИБС как проявление кардио- и вазотоксичности противоопухолевой терапии

Количество больных, страдающих ЗНО и ИБС, постоянно увеличивается и из-за общих ФР, сходной возрастной популяции обоих заболеваний и проявлений кардиотоксичности противоопухолевой терапии, поражений коронарных сосудов при ЛТ. Было показано, что у больных с впервые выявленным ЗНО шестимесячная кумулятивная частота ИМ оказалась заметно выше, чем у лиц в общей популяции того же возраста и пола [348]. Также было выявлено увеличение заболеваемости раком у пациентов, перенесших

ОКС. Так, в исследование Berton G, et al. были включены данные 589 пациентов с ОКС. У 19 включенных больных сразу же было выявлено ЗНО, за время семилетнего наблюдения ими заболело еще 99 пациентов. Уровень заболеваемости составил 17,8 случая на 1 тыс. человеко-лет, что примерно в 3 раза выше, чем в общей популяции. При выявлении у пациентов опухоли после ОКС прогноз был хуже, чем у больных с ранее существовавшей неоплазией [349].

Растущее количество свидетельств указывает на то, что ЗНО и ИБС имеют общие ФР: ожирение, СД, АГ, гиперлипидемию, курение, малоподвижный образ жизни и неправильное питание. Так, например, ожирение связано с множественными видами рака, и увеличение ИМТ на каждые 5% увеличивает риск ЗНО щитовидной железы, пищевода, эндометрия и желчного пузыря на 33-59%. Воспаление, окислительный стресс, активные формы кислорода вовлекаются в процесс канцерогенеза и играют большую роль в прогрессировании атеросклероза [350].

Большой проблемой являются нежелательные воздействия противоопухолевой терапии (ХТ, ЛТ, таргетной терапии), примерно в 50% случаев протекающие в виде поражений сосудов, увеличивающих риск ИБС. Патофизиологические механизмы и риск возникновения ИБС представлены в таблице 6.

К настоящему времени хорошо известны и формы ИБС, возникающие при лечении различными противоопухолевыми препаратами (табл. 7).

Как следует из представленных данных, достаточно большое количество противоопухолевых лекарств

Таблица 7

Формы ИБС, возникающие при лечении различными противоопухолевыми препаратами

Препараты	Стенокардия	Инфаркт миокарда	КМП такоцубо
Антиметаболиты (5-фторурацил, капецитабин, гемцитабин)	Стенокардия, в т.ч. вазоспастическая	ОИМ	такоцубо — 5-фторурацил и капецитабин
Антимикротубулы (паклитаксель)	X	X	
Алкилирующие (цисплатин, хлорфосфамид)	X	ОИМ при применении цисплатина	
Противоопухолевые антибиотики (блеомицин)	X	X	
Алкалоиды барвинка (винкристин)	X		
mTOR ингибиторы (эверолимус, тензиолимус)	X		
Ингибиторы протеасом (бортезомиб, карфилзомиб)		X	
Антимитотические препараты (комбретастатин)	X	X	
Моноклональные антитела (бевацизумаб, рамуцирумаб, ритуксимаб)	X	X	
Молекулы, связывающиеся с рецепторами эндотелиальных факторов роста сосудов (афлиберцепт)		X	
Ингибиторы тирозинкиназ (сора-фениб, сунитиниб, пазопаниб)	X	X	
Ингибиторы ^{BCR-ABL} -тирозинкиназы (нилотиниб, понратиниб)	X	X	
Прочие (интерферон-альфа)	X	X	

Примечание: адаптировано из [351].

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ОИМ — острый инфаркт миокарда, mTOR — мишень рапамицина у млекопитающих.

и ЛТ способствуют поражению КА, многие из них провоцируют возникновение ИМ. Лечение таких больных должно проводиться по правилам лечения стенокардии или ОКС/ИМ.

В то же время разработка методов предотвращения ишемии миокарда и ИМ вследствие противоопухолевой терапии в значительной мере затруднена. Разработке профилактики ИБС, возникающей в процессе лечения ЗНО противоопухолевыми препаратами, во многом мешает вариабельность предполагаемых механизмов и мест воздействия, приводящих к возникновению ишемии. Время начала ишемии также широко варьирует. При этом, например, фторурацил провоцирует события и у пациентов без факторов ССР, и у больных с ИМ в анамнезе. Осложнение может возникать в начале инфузии и даже через несколько дней после введения. Сообщалось также, что винкристин вызывает это осложнение в течение нескольких часов после инфузии. При введении ритуксимаба ИМ у больных без анамнеза ИБС, а также у перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) может возникать в начале введения и через несколько дней после окончания инфузии. Однако успешная установка стента позволяла возобновить прием ритуксимаба без каких-либо дальнейших событий. Тромбоз стента, механизм которого по своей сути отличается от ОКС нативного сосуда, также отмечался при применении различных агентов. Провоспалительные и гиперкоагуляционные состояния, вызванные ЗНО, безусловно, вносят свой вклад, а специфические для ЗНО механизмы, такие как инфильтрация лейкоми-

ческими клетками КА и сердечно-сосудистой ткани, вероятно, являются дополнительными факторами ишемии [353].

Использование нитратов и/или БКК может рассматриваться как возможное лечение в случае коронарного вазоспазма. Стратегия должна оцениваться и обсуждаться мультидисциплинарной командой. Эналаприл и карведилол, применяющиеся для предотвращения миокардиальной кардиотоксичности, могут быть полезными и в профилактике ишемии [354].

Среди представленных в таблице противоопухолевых препаратов имеются лекарства, вызывающие ИБС и ИМ достаточно часто. Например, TKI^{BCR-ABL} nilotinib, применяемый для лечения хронического миелолейкоза, способен значительно повышать уровень ОХС и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) и провоцировать развитие ИМ. Было показано, что nilotinib активирует проатерогенные адгезионные белки на эндотелиальных клетках человека, включая молекулу межклеточной адгезии 1, белок адгезии сосудистых клеток 1 и E-селектин, которые в совокупности могут рекрутировать воспалительные клетки и тромбоциты и способствовать сосудистым событиям. Образцы цельной крови пациентов с хроническим миелолейкозом, получавших nilotinib, продемонстрировали повышенную адгезию тромбоцитов. Эти пациенты также показали повышенную экспрессию маркеров активации эндотелия и тромбоцитов, несмотря на ежедневный прием низких доз аспирина, дало неоднозначные результаты. Проспективное клиниче-

ское исследование показало, что нилотиниб удваивает уровень ХС ЛНП, но также повышает и уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП). В то же время за время пятилетнего наблюдения после исследования ENESTnd у 28 из 279 (10%) больных, получавших нилотиниб в дозе 300 мг 2 раза/сут., возникли сердечно-сосудистые события; из получавших нилотиниб в дозе 400 мг 2 раза/сут. — у 44 из 277 (15,9%). В этих отчетах сердечно-сосудистые события определялись как ИБС, ишемическая цереброваскулярная болезнь и болезнь периферических артерий. Эти данные позволяют предположить, что токсичность, связанная с нилотинибом, проявляется во всех артериальных руслах [85].

Профилактика поражений КА у больных ЗНО, получающих противоопухолевую терапию, достаточно сложная задача. Определенно перед лечением необходимо выявлять у пациентов скрытую или явную ИБС, которая значительно увеличивает риск развития ИМ во время специфического лечения [355].

Вопрос, возможна ли первичная профилактика атеросклероза и ИБС, применяемая в общей популяции, во многом остается открытым. Тем не менее всем пациентам с ЗНО на фоне ХТ для стратификации риска и выявления нарушений липидного обмена рекомендуется исследование уровня ОХС, ХС ЛВП, ХС ЛНП (прямое измерение или расчетное) и триглицеридов (ТГ) в крови [356]. Кроме того, всем пациентам с наличием дислипидемии (ОХС >4,9 ммоль/л и/или ХС ЛНП >3,0 ммоль/л, и/или ХС ЛВП у мужчин <1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин <1,2 ммоль/л (46 мг/дл), и/или ТГ >1,7 ммоль/л) должна быть назначена или продолжена адекватная гиполипидемическая терапия, в т.ч. во время активной противоопухолевой терапии, особенно кардиотоксической. Имеются доказательства, что гиперлипидемия способствует развитию воспаления у онкологических пациентов [358], а также может привести к усилению стеноза и инфильтрации нейтрофилов, что увеличивает риск метастазирования некоторых видов ЗНО [358]. Холестерин и его фракции являются важными компонентами функционирования опухолевых клеток (в качестве сигнальной молекулы, субстрата для синтеза стероидов, оксистероидов и 1α , 25 (ОН) 2D3 (D), а также в качестве лиганда для $ERR\alpha$), регулируют рост и прогрессию опухоли [359]. Накоплено большое количество доказательств того, что статины ингибируют пролиферацию клеток *in vitro* и рост опухолей на животных моделях [360]. Статины вызывают опухолеспецифический апоптоз через митохондриальные апоптотические сигнальные пути, которые активируются подавлением биосинтеза мевалоната или геранилгеранилпирофосфата [361]. Однако нет единого мнения о молекулярных мишенях статинов с точки зрения их противоракового действия. Было проведе-

но несколько исследований для оценки связи между применением статинов и смертностью при различных типах рака. Проведенные метаанализы показали, что:

- добавление статинов к стандартной противоопухолевой терапии не улучшило общую выживаемость или выживаемость без прогрессирования у пациентов с активными ЗНО 3 и выше стадии [362];

- добавление статинов к ХТ при солидных опухолях не привело к значительному увеличению частоты нежелательных явлений 3-5 степени, не улучшило общий ответ и не увеличило выживаемость без прогрессирования заболевания и общую выживаемость по сравнению с одной ХТ [363];

- использование статинов при раке поджелудочной железы было связано со значительным улучшением общей выживаемости (но со значительной систематической ошибкой публикаций) [364], позднее крупный метаанализ 26 РКИ, включивший 170 тыс. пациентов с раком поджелудочной железы, подтвердил полученные результаты [365];

- при раке почки использование статинов не было связано с изменением выживаемости без прогрессирования или количества рецидивов, однако показано значимое улучшение онкоспецифичной и общей выживаемости [366];

- при раке легких статины были потенциально связаны со снижением риска смертности и улучшением общей выживаемости в обсервационных исследованиях, но не в РКИ, а также потенциально усиливали эффекты ТК1 и ХТ на общую выживаемость пациентов с немелкоклеточным раком легких [367].

Недавний зонтичный обзор систематических обзоров и метаанализ [368] показал убедительную связь между применением статинов и снижением специфической смертности от рака толстой кишки (ОШ 0,82; 95% ДИ 0,79-0,85). Для четырех видов рака (РМЖ, колоректального рака, эндокрин-зависимых типов рака у женщин и рака яичников) применение статинов было ассоциировано со значительным снижением смертности от всех причин. Анализ зависимости смертности при раке почек, поджелудочной железы, простаты и уроэпителиальном раке также показал наличие положительного влияния статинов на уровень общей и специфической смертности. Не показано влияния терапии статинами на выживаемость без прогрессирования и риск рецидивирования опухолей.

- Пациентам с ЗНО на фоне ХТ и очень высоким ССР рекомендовано назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 1,4$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного [301, 369].

- Пациентам с ЗНО на фоне ХТ и высоким ССР рекомендовано назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 1,8$ ммоль/л или его снижение на $\geq 50\%$ от исходного [301].

Таблица 8

Аритмии, вызванные приемом противоопухолевых препаратов

Нарушение ритма	Препарат
Синусовая брадикардия	Капецитабин, цисплатин, циклофосфамид, 5-фторурацил, ифосфамид, паклитаксел, метотрексат, ритуксимаб, талидомид
Синусовая тахикардия	Антрациклины, кармустин
Атриовентрикулярная блокада	Антрациклины, циклофосфамид, 5-фторурацил, ритуксимаб, таксаны, талидомид
Фибрилляция предсердий	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антрациклины, антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, гемцитабин), ритуксимаб, ингибиторы тирозинкиназы (сорафениб, сунитиниб, ибрутиниб), этопозид, таксаны
Желудочковая тахикардия (фибрилляция желудочков)	Алкилирующие агенты (цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид), антиметаболиты (капецитабин, 5-фторурацил, гемцитабин), доксорубин, метотрексат, паклитаксел, ингибиторы протеасом
Удлинение интервала QTc	Ингибиторы протеинкиназ (вандетаниб, нилотиниб, сунитиниб, лапатиниб, кризотиниб), ингибиторы гистондеацетилазы (вориностат, ромидеписин, панобиностат), рибоциклиб
Внезапная сердечная смерть	Антрациклины (очень редко), триоксид мышьяка (в связи с развитием двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии), 5-фторурацил (в связи с ишемией миокарда, спазмом коронарных артерий)

У пациентов с низким риском можно рассмотреть назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 3,0$ ммоль/л. У пациентов с умеренным риском можно рассмотреть назначение статинов для достижения целевого ХС ЛНП $\leq 2,6$ ммоль/л.

Нарушения ритма у онкологических пациентов

Аритмия часто сопровождает ОЗ, может быть признаком его прогрессирования или одним из проявлений кардиотоксического влияния противоопухолевой терапии. У онкологических пациентов нарушения ритма чаще всего возникают при следующих состояниях:

- опухоли сердца или метастазы опухоли другой локализации с поражением миокарда, проводящей системы, нервных окончаний вегетативной нервной системы;
- паранеопластический процесс, проявляющийся электролитными нарушениями, системным воспалением, фиброзом и клеточным апоптозом при таких состояниях, как кахексия, диарея, рвота и др.;
- прямое токсическое воздействие химиопрепаратов, ЛТ.

Выделяют модифицируемые и немодифицируемые **ФР** развития аритмии у онкологических пациентов.

Модифицируемые проаритмогенные факторы:

- электролитные нарушения: гипокалиемия $\leq 3,5$ ммоль/л, гипомagneмия $\leq 1,6$ мг/дл ($\leq 0,8$ ммоль/л), гипокальциемия $\leq 8,5$ мг/дл ($\leq 2,0$ ммоль/л);
- гипотиреоз;
- прием диуретиков;
- прием препаратов, удлиняющих скорректированный интервал QT (QTc).

Немодифицируемые проаритмогенные факторы:

- женский пол;
- возраст старше 70 лет;
- исходное удлинение интервала QTc;
- ССЗ: ИБС, КМП;

- нарушение функции почек;
- нарушение функции печени;
- отягощенный семейный анамнез: случаи внезапной сердечной смерти у родственников.

Токсическое проаритмогенное влияние химиопрепаратов разнообразно. В эпидемиологических исследованиях аритмия встречается у 16-36% онкологических пациентов, получающих противоопухолевую терапию. В таблице 8 перечислены основные химиопрепараты и нарушения ритма, связанные с их применением у онкобольных.

Химиопрепараты изменяют продолжительность потенциала действия клеток проводящей системы сердца, усиливая или ослабляя работу Na, K и Ca ионных насосов. В результате нарушается гомеостаз внутриклеточного кальция, что приводит к замедлению проведения импульса, удлинению или укорочению периода рефрактерности, формированию благоприятных условий для возникновения аритмий по механизму re-entry, триггерной активности или нарушенного автоматизма пейсмекерных клеток [370].

Синусовая брадикардия и атриовентрикулярная блокада

Непродолжительные, чаще бессимптомные эпизоды синусовой брадикардии и/или атриовентрикулярной (АВ)-блокады I-II степени выявляются примерно у 30% пациентов, получающих паклитаксел. Аритмия чаще развивается во время 1-го или 2-го курса лечения, самостоятельно проходит через 2-3 дня после отмены препарата. Развитие полной АВ-блокады является противопоказанием к продолжению терапии паклитакселем, при невозможности отмены препарата рекомендована установка кардиостимулятора.

Синусовая брадикардия может встречаться у 50% пациентов с множественной миеломой на фоне терапии талидомидом, при этом синкопальные состояния выявляются очень редко [73]. При ЧСС < 50 уд./мин препарат должен быть отменен, при ЧСС 50-

60 уд./мин рекомендовано снизить дозу талидомида. БАБ, верапамил и дигоксин таким пациентам назначаются с осторожностью.

ЛТ на область грудной клетки способствует развитию фиброза миокарда и нарушает функции синусового и АВ узла. Последствия такого противоопухолевого лечения могут проявляться спустя годы после процедуры. По данным исследований ~27% онкологических пациентов, получавших ЛТ, впоследствии нуждаются в установке кардиостимулятора [371].

ФП

ФП — наиболее распространенное нарушение ритма, которое выявляется у 1-2% населения, увеличиваясь до 3,8% в возрасте старше 60 лет и до 9% в возрасте старше 80 лет [372]. У онкологических пациентов отмечается повышенный риск развития ФП. В долгосрочном когортном исследовании Jakobsen C, et al. были проанализированы данные 316 тыс. онкобольных за 12 лет наблюдения. Частота возникновения ФП у онкологических пациентов составила 17,4 случая на каждую 1 тыс. участников за год vs 3,7 случаев на 1 тыс. человеко-лет в общей популяции [373]. Авторы исследования выявили существенное увеличение случаев ФП у больных раком легкого, а также других локализаций в первые 90 дней с момента постановки онкодиагноза. По мнению исследователей, более выраженная взаимосвязь между раком легкого и ФП объясняется непосредственным воздействием опухоли на миокард и проводящую систему сердца, а более частое выявление ФП в первые месяцы после постановки диагноза связано с тщательным обследованием пациентов и влиянием ЛТ и ХТ.

Алкилирующие агенты (циклофосфамид, цисплатин) оказывают токсическое действие, повреждая такие клеточные структуры кардиомиоцитов, как саркоплазматический ретикулум, лизосомы, нарушая регуляцию внутриклеточного кальция, ускоряя процессы апоптоза и фиброза. По разным данным ФП выявляется у 10-15,5% онкологических пациентов, получающих данную терапию [374, 375]. Введение цисплатина в перикардальную полость во время пневмонэктомии у больных раком легкого сопровождается увеличением частоты возникновения ФП до 24% [376].

По данным небольших исследований ФП возникает у 7-10% онкологических пациентов, получавших доксорубин. В ряде случаев нарушение ритма возникало во время или сразу после инфузии препарата, у некоторых пациентов отмечалось отсроченное токсическое воздействие доксорубина [377].

Ибрутиниб, современный представитель класса ТК1 Брутона, является эффективным противоопухолевым препаратом для лечения В-клеточной лимфомы. Одним из наиболее частых кардиотоксических осложнений данной ХТ считается ФП, развивающаяся в среднем у 5,77 человек на каждые 100 пациен-

тов за год. Кроме того, ибрутиниб взаимодействует с антиаритмическими препаратами, затрудняя достижения контроля над ритмом или ЧСС [378].

ФП также может быть осложнением оперативного лечения ОЗ. ФР постоперационной аритмии являются: торакальное вмешательство, возраст старше 65 лет, ожирение, наличие ССЗ [73]. По данным исследований ФП развивалась у 10-20% пациентов, перенесших хирургическое лечение рака легкого, у 9,2% пациентов после эзофагэктомии, у 12,6% онкобольных, перенесших колэктомия [379-381].

Ведение онкологических пациентов с ФП имеет определенные трудности. В этой связи стандартный подход, включающий в себя удержание синусового ритма, контроль ЧСС и профилактическое назначение антикоагулянтов, должен быть индивидуализирован. При этом необходимо учитывать возраст пациента, его клинико-функциональное состояние, наличие у него ФР и ССЗ, локализацию и характер опухоли, вид противоопухолевого лечения, режим, дозы и продолжительность введения химиопрепаратов, их комбинацию с другими кардиотоксичными химиопрепаратами и/или сочетание с ЛТ [382].

Некоторые ОЗ крови вызывают нарушение свертываемости и повышают риск кровотечения, другие, как, например, рак легкого или печени, наоборот, увеличивают риск развития тромбоза. Для оценки вероятности кардиоэмболического инсульта и назначения антикоагулянтов онкологическим пациентам используется шкала CHA₂DS₂-VASc с некоторыми уточнениями. Например, антикоагулянтная терапия показана пациентам с низким риском тромбоза (0 баллов) при наличии рака поджелудочной железы, легкого, яичников, первичного заболевания печени, а также пациентам, получающим противоопухолевую терапию алкилирующими агентами, антиметаболитами, эритропоэтинами. При оценке риска кровотечения по шкале HAS-BLED к общепринятым критериям добавляется наличие ОЗ головного мозга, крови с признаками нарушения коагуляции, тяжелого метастатического поражения печени, тромбоцитопении, вызванной противоопухолевой терапией. Примерный алгоритм ведения пациента с ОЗ и ФП представлен на рисунке 6 [383].

Онкологические пациенты, находящиеся на ХТ, подвергаются высокому риску развития венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). Злокачественные опухоли приводят к повышению риска тромбоза в 4,1 раза, на фоне ХТ он увеличивается в 6,5 раз. Частота возникновения ВТЭО достигает 24,6 случая на 1 тыс. онкобольных в год.

Наибольший риск отмечается у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, раком легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы, головного мозга. Для оценки риска ВТЭО у данной категории больных рекомендовано исполь-

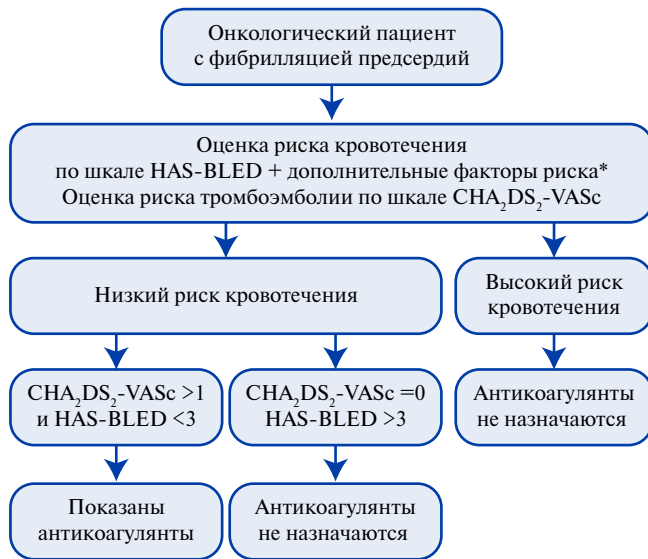


Рис. 6. Алгоритм ведения пациента с ОЗ и ФП.

Примечание: * — дополнительные факторы риска: опухоль головного мозга, онкологическое заболевание крови с нарушением коагуляции, тромбоцитопения, вызванная химиотерапией, тяжелое метастатическое поражение печени. Адаптировано из [382].

зовать шкалу KHORANA, также необходимо учитывать перекрестные взаимодействия антикоагулянтов и противоопухолевых препаратов. Например, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) не должны назначаться в комбинации с ингибиторами протеинкиназ (иматиниб, кризатиниб), а при одновременном назначении с паклитакселом, дазатинибом, циклоспорином их доза должна быть увеличена из-за снижения концентрации антикоагулянтов [384].

Удлинение скорректированного интервала QT

Мониторирование интервала QTc является важной профилактической мерой у онкологических пациентов, находящихся на противоопухолевой терапии. В общей популяции для расчета QTc наибольшее распространение получила формула Базетта, для онкобольных рекомендовано использовать формулу Фредерика, т.к. в ней лучше учитывается вариабельность ЧСС. Фрамингемская формула позволяет более точно рассчитать скорректированный QT при ЧСС <60 уд./мин и >100 уд./мин. Для пациентов с тахикардией (ЧСС >90 уд./мин) рекомендовано также пользоваться формулой Ходжеса. При исходно расширенном комплексе QRS (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) можно рассчитывать модифицированный интервал QT, который является разностью между исходным интервалом и 48,5% продолжительности желудочкового комплекса. Значение модифицированного интервала QT в дальнейшем подставляется в используемые формулы [385]. Необходимо учитывать риск развития синдрома удлиненного QT при выборе ХТ у пациентов с исходной продолжительностью интервала >450 мс.

Формулы расчета скорректированного интервала QT

формула Базетта $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$

формула Фредерика $QTc = \frac{QT}{RR^{\frac{1}{3}}}$

Фрамингемская формула $QTc = QT + 0,154 (1 - RR)$

формула Ходжеса $QTc = QT + 1,75 (ЧСС - 60)$

При увеличении QTc >500 мс или 550 мс у пациентов с исходной блокадой правой или левой ножки пучка Гиса ХТ, влияющая на продолжительность интервала, должна быть отменена. У пациентов, находящихся на ХТ, рекомендуется снижение дозы препарата при удлинении QTc на 60 мс и более по сравнению с его исходной продолжительностью. Также рекомендуется своевременно выявлять электролитные нарушения и избегать взаимодействия с другими препаратами, удлиняющими QT, в частности, антиаритмиками, фторхинолонами, некоторыми антидепрессантами [382].

Ингибиторы протеинкиназ вандетаниб, нилотииниб и др. вызывают умеренное удлинение QTc при длительном применении. При увеличении интервала >480 мс данная противоопухолевая терапия должна быть прекращена, если длительность QTc колеблется от 450 до 480 мс, доза препарата уменьшается вдвое. Для своевременного выявления аритмии у онкологических пациентов рекомендовано проведение ЭКГ до начала терапии, через 2, 4, 8, 12 нед., далее каждые 3 мес. [386].

Удлинение QTc выявляется у 3,5-10% пациентов, получающих ингибиторы гистондеацетилазы (ромидепсин, вориностат, панобиностат). Назначение этих препаратов противопоказано онкологическим пациентам, перенесшим ИМ, с удлинением интервала QTc >480 мс [387].

Желудочковая тахикардия

Данные о частоте возникновения желудочковых тахикардий у больных, получающих противоопухолевое лечение, немногочисленны. В небольшом исследовании Fradley M, et al. были проанализированы данные 27 пациентов с токсической КМП, вызванной ХТ, КМП ишемического и неишемического генеза. У больных токсической КМП был диагностирован РМЖ или заболевания крови, большинство из них находилось на лечении АЦ и циклофосфамидом. Критериями включения также являлось наличие у пациентов ранее установленного кардиовертера-дефибриллятора и подтвержденного при ЭхоКГ снижения ФВ ЛЖ ≤35%. Период наблюдения составил ~6 лет. По данным исследования, неустойчивая желудочковая тахикардия возникала у 44% пациентов с токсической КМП, что несколько превышало частоту выявления аритмии у пациентов с дилатаци-

Таблица 9

Клинические факторы, связанные с риском развития рак-ассоциированного венозного тромбоза

Зависящие от злокачественной опухоли	Первичная локализация (чаще поджелудочная железа, мозг, желудок, почки, легкие, лимфома, миеломная болезнь), гистологический подтип (аденокарцинома), поздняя стадия (метастазирование), начальный период после диагностики рака
Зависящие от пациента	Демографические: пожилой и старческий возраст, женский пол, этническая принадлежность, коморбидность (атеросклероз, ожирение, инфекции, заболевания легких, почек), предшествующие тромбозы и тромбозболии
Зависящие от лечения	Недавнее хирургическое вмешательство, текущая госпитализация, проведение химиотерапии, проведение гормональной терапии, использование антиагрегационных препаратов (талидомид, леналидомид), использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, гемотрансфузии, наличие катетера в центральной вене

онной (неишемической) КМП (30%), но уступало данным в группе КМП ишемической природы (76%). Авторы исследования предполагают, что проаритмогенное действие АЦ и циклофосамида связано с нарушением работы кальциевых каналов, изменением потенциала действия и избыточным накоплением токсических веществ [388].

У онкологических пациентов аритмия может быть связана с опухолевым процессом или вызвана противоопухолевым лечением. Механизмы проаритмогенного действия ЛТ и ХТ очень разнообразны, чаще всего связаны с наличием электролитных нарушений, ССЗ. Диагностика нарушений ритма у онкологических пациентов затруднена, т.к. симптомы аритмии неспецифичны и могут быть ассоциированы с другими ССЗ. В этой связи описанная в литературе частота возникновения нарушений ритма может быть занижена. Для более точной диагностики аритмий необходимо регулярное проведение стандартной ЭКГ, а также суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру.

Тромбоз, ассоциированный с ОЗ

Онкоассоциированный тромбоз является основной причиной летальности онкологических больных после смерти от прогрессирования собственно ОЗ [389]. Тромбозы у онкологических больных могут быть венозными, артериальными и также проявляться диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС) и тромботической микроангиопатией (ТМА).

Хорошо известные механизмы, способствующие развитию тромботических осложнений, такие как венозный застой, эндотелиальная дисфункция, ведущая к потере антитромботических свойств, и гиперкоагуляция (триада Вирхова), при ОЗ реализуются через специфические влияния злокачественных клеток растущей опухоли на организм. Основными способами взаимодействия опухолевой клетки с системой гемостаза является выработка особых молекул, обладающих прокоагулянтной и фибринолитической активностью, таких как тканевой фактор и раковый прокоагулянт, продукция провоспалительных цитокинов, что нарушает регулирующее действие эндотелия, снижает синтез естественных антикоагулянтов (протеина С и антитромбина III) [390, 391].

Однако механизмы нарушений гемостаза при ЗНО многообразны, до настоящего времени недостаточно изучены и могут быть специфичными для различных типов опухолей, а также зависеть от характера противораковой терапии, поэтому разные ЗНО могут иметь разные риски онкоассоциированных тромбозов [392].

Венозные тромбозы, ассоциированные с ОЗ

Наиболее часто при ЗНО встречаются венозные тромбозы и в первую очередь ТГВ, вен малого таза и ТЭЛА, которые объединяются термином венозный тромбоз: венозные тромбозы (ВТЭ)/ВТЭО. ВТЭ выявляют у 10-20% онкологических больных, а это в 4-7 раз чаще, чем у пациентов без ЗНО [393]. При онкологических процессах, как первые клинические проявления паранеопластических синдромов, также могут возникнуть такие венозные тромбозы, как мигрирующий поверхностный тромбофлебит (синдром Труссо), тромбоз печеночных вен (синдром Бадда-Киари), тромбоз портальных вен, верхней полой вены.

К ФР ВТЭ при ЗНО относятся связанные с состоянием пациента, с состоянием онкологического процесса и с противоопухолевым лечением (табл. 9) [73, 394].

К демографическим, немодифицированным ФР ВТЭ относится пожилой возраст, женский пол, этническая принадлежность (например, чаще у черного населения США и в 2,5-4 раза реже у азиатов по сравнению с белым населением). Предрасположенность к ВТЭО, связанная непосредственно с опухолью, а также с некоторыми показателями, характеризующими состояние пациента, определяется шкалой Khorana (табл. 10) [395, 396].

Также к ФР развития ВТЭО, зависящим от рака и его лечения, относятся распространенность и поздние стадии опухолевого процесса, характер проводимых операций. Показано, что ВТЭ является частым осложнением у пациентов, перенесших хирургическое вмешательство по поводу злокачественной опухоли, увеличивая риск послеоперационного ТГВ в 2 раза, а риск летального ТЭЛА более чем в 3 раза по сравнению с операциями по поводу других заболеваний [397, 398].

Таблица 10

**Предрасположенность к ВТЭО
у онкологических пациентов**

Характеристика пациента	Шкала риска
Локализация рака	Баллы
Очень высокий риск (желудок, поджелудочная железа)	2
Высокий риск (легкие, лимфома, матка, мочевого пузыря, яички)	1
Уровень тромбоцитов до проведения химиотерапии $\geq 350000/\text{мм}^3$	1
Уровень гемоглобина ≤ 10 г/дл	1
Уровень лейкоцитов до проведения химиотерапии $> 11000/\text{мм}^3$	1
Индекс массы тела ≥ 35 кг/м ²	1
Риск развития ВТЭО за 2-5 мес. (%)	
Высокий риск ≥ 3	6,7-7,1
Средний риск 1-2	1,8-2
Низкий риск 0	0,3-0,8

Сокращение: ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения.

В настоящее время кроме лабораторных показателей, определенных в шкале Khorana, выделяют дополнительные биомаркеры риска тромбоза у онкологических больных. Это Д-димер, а также С-реактивный белок, растворимый Р-селектин, циркулирующий тканевой фактор (табл. 11) [389, 399].

ХТ является важным ФР ВТЭ среди онкологических больных и может объяснить рост ее встречаемости в клинической практике за последние несколько десятилетий. У больных ЗНО риск развития тромбоза, связанного с ХТ, повышается в 6-7 раз. С риском тромботических событий наиболее связаны такие препараты, как цисплатин, а также другие цитотоксические и иммуносупрессивные химиопрепараты: L-аспарганаза, талидомид, леналидомид и тамоксифен, а также ингибиторы ангиогенеза — бевацизумаб и в меньшей степени рамацизумаб [400, 401].

Использование непрямых антикоагулянтов и антагонистов витамина К

По данным РКИ: CANTHANOX, CLOT, LITE, ONCENOX и CATSN клинические проявления ВТЭО [402-406] у онкологических больных могут иметь свои особенности, в частности, отсутствие выраженных клинических проявлений, часто бессимптомные ТГВ, сочетанное поражение различных венозных бассейнов, в т.ч. на обеих нижних конечностях. Возможно развитие особой группы флотирующих тромбов нижней полой вены, исходящих из почечных, печёчных, внутренних подвздошных и гонадных вен, которые не дают симптоматики нарушений оттока от нижних конечностей. Следует отметить, что повышение уровня Д-димера в крови не всегда является признаком венозного тромбоза у онкологических больных, поскольку повышение этого маркера также наблюда-

Таблица 11

**Биомаркеры высокого риска развития ВТЭО
у онкологических пациентов**

Показатели периферической крови	
Количество тромбоцитов	$> 350000/\text{л}$
Количество лейкоцитов	$> 11000/\text{л}$
ТФ	
• высокий уровень экспрессии в опухолевых клетках	
• высокий уровень ТФ плазмы	
Д-димер	
Растворимый Р-селектин	
С-реактивный белок	

Сокращение: ТФ — тканевой фактор.

Таблица 12

**Использование непрямых антикоагулянтов
и антагонистов витамина К [402-406]**

Использование НМГ более предпочтительно перед использованием АВК (варфарин) для лечения ВТЭО у онкологических пациентов с уровнем клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин	IA
Для длительной антикоагуляции НМГ, эдоксабан или ривароксабан в течение не менее 6 мес. предпочтительнее АВК. АВК хуже, но могут использоваться, если НМГ или ПОАК недоступны. ПОАК связаны с повышенным риском кровотечения в желудочно-кишечном тракте и, предположительно, ЗНО урогенитального тракта	IA
У онкологических пациентов в течение первых 3 мес. терапии ВТЭО, НМГ достоверно более эффективны, чем АВК для снижения частоты рецидива ВТЭО. Пациенты, принимающие варфарин, имеют почти вдвое более высокий риск рецидива тромбоза по сравнению с пациентами, пролеченными с применением НМГ	IIA
Из-за мультифакториальных воздействий, приводящих к снижению действия производных кумарина (варфарин), рецидив ВТЭО у онкологических пациентов может происходить даже на фоне достигнутого терапевтического показателя МНО	IIB

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ЗНО — злокачественные новообразования, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярный гемоглобин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

ют при наличии собственно ЗНО, в послеоперационном периоде, у больных пожилого возраста, у лиц, длительное время находящихся в стационаре. Первым клиническим проявлением ассоциированной с раком ВТЭ часто является ТЭЛА [398, 402] (табл. 12, 13).

Недостатками широкого использования ПОАК в клинической практике в настоящее время являются: отсутствие большого массива научных данных, перекрестные пути метаболизма с химиопрепаратами, более высокая частота развития кровотечений желудочно-кишечного тракта по сравнению с низкомолекулярными гепаринами по данным некоторых исследований, противопоказания к назначению при нарушениях функции почек, труднодоступность специфических антидотов.

Лечение острой ВТЭ у пациентов с ОЗ с применением различных ПОАК изучалось в исследовани-

Таблица 13

Тактика ведения онкологических пациентов с ВТЭО [402-406]

1. Профилактика и начальная фаза лечения рак-ассоциированного венозного тромбоза [403, 404]	
Госпитализированным пациентам с активным онкологическим процессом и неотложным заболеванием или при наличии ограниченной подвижности следует предложить медикаментозную тромбопрофилактику при отсутствии риска кровотечений или при отсутствии других противопоказаний	IIB
Рутинную медикаментозную тромбопрофилактику не следует предлагать всем амбулаторным раковым больным	IIIC
Использование антикоагулянтов не рекомендуется для улучшения выживаемости у онкологических больных без венозного тромбоза	IA
Всем пациентам с онкологическими заболеваниями, подвергающимся серьезному хирургическому вмешательству, следует предложить медикаментозную тромбопрофилактику с использованием нефракционированного гепарина или НМГ, при отсутствии высокого риска кровотечений или других противопоказаний	IA
Медикаментозная тромбопрофилактика у пациентов, перенесших серьезное хирургическое вмешательство по поводу рака, должна продолжаться не менее 7-10 дней. Расширенная профилактика с использованием НМГ сроком до 4 нед. после операции рекомендуется пациентам, перенесшим обширные открытые или лапароскопические операции на брюшной или тазовой полостях по поводу онкологического процесса, в особенности, если они входят в группу высокого риска, например, при ограниченной подвижности, ожирении, венозных тромбозах в анамнезе или при наличии дополнительных факторов риска. При хирургических вмешательствах с низким уровнем риска решение о надлежащей продолжительности тромбопрофилактики следует принимать в каждом конкретном случае	IB
Применение НМГ предпочтительнее НФГ и рекомендовано для начальной фазы лечения ВТЭО у онкологических пациентов в течение первых 5-10 дней от начала антикоагулянтной терапии с уровнем клиренса креатинина ≥ 30 мл/мин. НФГ можно использовать для начального лечения, когда НМГ или ПОАК противопоказаны или недоступны	IB
Ривароксабан или эдоксабан (после первоначального НМГ/НФГ в течение 5 дней) можно использовать для начального лечения, если КК ≥ 30 мл/мин и пациент не имеет высокого риска кровотечения из ЖКТ или мочевыводящих путей	IB
2. Тактика лечения рак-ассоциированного венозного тромбоза	
НМГ или ПОАК должны быть использованы в течение как минимум 6 мес. для лечения ВТЭО, возникшей на фоне онкологического заболевания	IA
Ривароксабан и эдоксабан для лечения ВТЭО рекомендуются пациентам с КК ≥ 30 мл/мин в течение как минимум 6 мес., если нет нарушения всасывания в ЖКТ или сильных межлекарственных взаимодействий, при соблюдении осторожности применения у пациентов со ЗНО ЖКТ	IA
Решение об окончании или продолжении терапии антикоагулянтами спустя 6 мес. должно быть основано на индивидуальной оценке соотношения "риск-польза", переносимости, доступности, предпочтениях пациента и активности онкологического процесса	IIB
Продолжительность антикоагулянтной терапии при ВТЭО рекомендуется до сохранения активности онкологического процесса и момента окончания противоракового лечения	IIA
Тромбозис можно рассматривать только в индивидуальном порядке, уделяя особое внимание противопоказаниям, особенно кровотечениям	IIIC
3. Тактика ведения пациента с рецидивом ВТЭО	
У онкологических пациентов с рецидивом ВТЭ можно рассмотреть три варианта: (а) увеличить НМГ на 20-25% или перейти на ПОАК; (б) для ПОАК перейти на НМК; (с) для АВК перейти на НМК или ПОАК. Следует тщательно контролировать эффект терапии	IIIB
Для пациентов, получавших ПОАК или АВК предпочтителен переход на терапию НМГ	IIB
Дальтепарин — единственный НМГ, одобренный FDA для расширенной терапии с целью предотвращения рецидивов тромбоза у онкологических пациентов	IA
Установка фильтра в НПВ не должна предлагаться пациентам с установленным или хроническим тромбозом (диагноз ВТЭ >4 нед.) или пациентам с временными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии. Фильтры НПВ не играют роли в первичной профилактике ВТЭ, но они могут быть предложены пациентам с абсолютными противопоказаниями к антикоагуляции в острых условиях, если риск повторной ВТЭ считается опасной для жизни. Фильтр НПВ может быть предложен в качестве дополнения к антикоагуляции у пациентов с прогрессирующим тромбозом, несмотря на оптимальную антикоагулянтную терапию	IIIB

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТЭ — венозная тромбоземболия, ВТЭО — венозные тромбоземболические осложнения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ЗНО — злокачественные новообразования, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярный гемоглобин, НПВ — нижняя полая вена, НФГ — нефракционированный гепарин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты.

ях HOKUSAI-CANCER, SELECT-D, ADAM-VTE, CASSINI, AVERT, по результатам которых даны следующие рекомендации (табл. 14).

По данным исследования CARAVAGGIO были сделаны выводы о том, что пероральный апиксабан не уступал инъекционному дальтепарину в лечении острой ВТЭ, связанной с раком. При этом не наблюдалось увеличения риска больших кровотечений, в т.ч. желудочно-кишечных. Таким образом, результаты исследования CARAVAGGIO расширяют долю онкологических пациентов с ВТЭО, которые могут

получать лечение ПОАК, включая пациентов с раком желудочно-кишечного тракта.

Артериальный тромбоз, ассоциированный с онкологической патологией

В отличие от ВТЭ, об артериальном тромбозе (АТ)/атеротромботических осложнениях (АТО) до настоящего времени у больных ОЗ известно гораздо меньше. Поскольку ССЗ и ЗНО становятся все более распространенными среди стареющего населения, имеют общие ФР (пожилой и старческий возраст,

Таблица 14

Использование ПОАК в терапии ВТЭО у онкологических пациентов [402-406]

Использование ПОАК возможно в качестве профилактической терапии амбулаторных онкологических пациентов при проведении химиотерапии в случаях, если:	IIB
- Средний или высокий риск ВТЭО (Khorana score ≥ 2 при оценке до начала нового курса системной химиотерапии). - Отсутствуют межлекарственные взаимодействия. - Отсутствует высокий риск кровотечений. - Решение о назначении такой терапии должно сопровождаться подробным обсуждением с пациентов относительной пользы и вреда, стоимости лекарств и продолжительности профилактики в существующих условиях	
У амбулаторных онкологических пациентов высокого риска, например, при возможности лекарственных взаимодействий и/или вероятности желудочно-кишечного кровотечения, предпочтительно использование НМГ	IB
Для пациентов, не имеющих высокого риска гастроинтестинального и/или урогенитального кровотечения, применение ривароксабана (в первые 10 дней) или эдоксабана (после 5 дней парентеральной антикоагулянтной терапии) может быть рассмотрено в качестве начального лечения эпизода ВТЭО у онкологических пациентов с уровнем КК ≥ 30 мл/мин	IB
ПОАК могут быть рекомендованы у онкологических пациентов с уровнем КК ≥ 30 мл/мин при отсутствии выраженных межлекарственных взаимодействий или нарушений абсорбции препарата в ЖКТ пациента*	IA
Окончательное решение о начале терапии ПОАК должно быть принято междисциплинарным консилиумом после оценки риска ВТЭО и кровотечений, а также предпочтений пациента	IIA
Назначение ПОАК при проведении химиотерапии рекомендовано на срок до 6 мес. от начала специфического лечения под контролем показателей крови и факторов риска кровотечений	IA

Примечание: * — использование с осторожностью у пациентов с онкопатологией ЖКТ, особенно проксимального отдела ЖКТ, т.к. имеющиеся данные свидетельствуют о возрастающем риске желудочно-кишечных кровотечений при терапии ривароксабаном и эдоксабаном. Данных РКИ по другим ПОАК пока нет.

Сокращения: ВТЭО — венозные тромбозмболические осложнения, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, КК — клиренс креатинина, НМГ — низкомолекулярный гемоглобин, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования.

АГ, курение, ожирение, СД), а также механизмы патогенеза, связанные с системным воспалением и гиперкоагуляцией, эпидемиологические исследования АТ и его влияния на выживаемость и смертность при ЗНО чрезвычайно актуальны.

Точные механизмы ассоциированного с раком АТ остаются неясными, однако ведущая роль в развитии прокоагулянтного состояния и гиперкоагуляции отводится нарушениям активации и агрегации тромбоцитов, индуцированным опухолевыми клетками. Повышенное количество тромбоцитов обычно наблюдается при некоторых видах рака, таких как рак легкого, яичников, эндометрия, прямой кишки, почек, желудка, поджелудочной железы, мозга и РМЖ [407]. Гиперкоагуляцию можно рассматривать как паранеопластический процесс, для которого характерно повышение уровня факторов свертывания (тканевой фактор, VII фактор), а также снижение содержания протеинов С и S. Развитию АТ способствуют также такие факторы, как повышение уровня провоспалительных медиаторов, фибриногена, угнетение фибринолиза и эндотелиальная дисфункция [408].

АТ может быть также спровоцирован ятрогенными факторами: катетеризацией артериальных сосудов, хирургическим вмешательством или адъювантной терапией [408].

АТ часто возникает у пациентов с атеросклерозом, может развиваться в любых сосудистых бассейнах, что приводит к развитию ИМ (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST), ишемическому ин-

сульту, острой ишемии конечностей. Но все больше данных указывает и на “спонтанный” АТ без выраженного атеросклеротического процесса при ОЗ. В недавнем крупном популяционном исследовании, включившем данные 374331 пациента, отмечено, что риск АТО увеличился почти на 70% за год до постановки диагноза ЗНО по сравнению с контрольной группой. Таким образом, само по себе ОЗ, а не связанные с ним лечение и психоэмоциональное состояние пациента, может провоцировать развитие АТ [409]. По данным другого исследования частота АТ у пациентов с ЗНО выше в 2 раза, чем в контрольной группе без ОЗ. Данный факт заставляет задуматься о том, что пациенты, перенесшие острое ишемическое событие без значимых поражений артерий, например, ИМ без обструкции КА, должны пристальнее обследоваться на предмет возможного, клинически еще не проявившегося ОЗ.

В недавнем крупном эпидемиологическом исследовании отмечена связь развития АТ с такими ФР, как мужской пол, пожилой и старческий возраст, АГ, СД, курение и имевшиеся ССЗ, при этом с развитием АТ не были связаны наличие повышенной массы тела, дислипидемии и перенесенной ранее ВТЭ [410]. Однако проведенный ранее метаанализ показал, что АТ и венозный тромбоз могут быть активированы одновременно за счет взаимосвязанных общих ФР.

Риск развития ишемического события зависит и от первичной локализации рака. Самый высокий риск АТО имеют рак легких, желудка, почки и поджелудочной железы, и этот риск неуклонно возраста-

Таблица 15

Лечение АТ при ОЗ

Дезагреганты являются основными препаратами лечения артериального тромбоза у всех пациентов, в т.ч. и онкологического профиля. Однако при назначении их у пациентов с ЗНО в связи с часто встречающейся тромбоцитопенией необходимо тщательно рассмотреть риски кровотечений	IA
Ингибиторы рецептора P2Y ₁₂ , такие как тикагрелор и прасугрел, повышающие частоту кровотечений, не следует назначать при количестве тромбоцитов <50000	IIB
Двойную дезагрегантную терапию аспирин и клопидогрел можно назначать при количестве тромбоцитов >30000	IIB
Аспирин можно назначить, если количество тромбоцитов >10000	IIB
Реваскуляризация выполняется в обязательном порядке при критической ишемии, инфаркте миокарда, ишемическом инсульте. В зависимости от рисков, варианты лечения включают тромбэктомии (как в случае периферического нарушения кровообращения или инсульта), чрескожное коронарное вмешательство, АКШ или чрескожную периферическую ангиопластику. Ограничений в отношении количества тромбоцитов для диагностической катетеризации левых отделов сердца нет	IA
Антитромбоцитарную терапию следует продолжать в течение необходимого времени, т.е. 4 нед. для стентов без лекарственного покрытия или 6 мес. для стентов с лекарственным покрытием, если количество тромбоцитов составляет >50000. Пациентам с числом тромбоцитов ≤30000 перед выполнением ЧКВ рекомендуется провести консилиум с участием кардиологов и онкологов	IIB

Сокращения: АКШ — аорто-коронарное шунтирование, ЗНО — злокачественные новообразования, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

ет с увеличением стадии процесса [409]. Это именно те виды ЗНО, которые часто сопровождаются тромбоцитозом за счет опухоль-индуцированного нарушения функции тромбоцитов [407].

Исследование, в котором оценивалась связь между АТО и стадией онкологического процесса, показало, что у 40% пациентов перенесенный АТ был диагностирован на III-IV стадиях заболевания [411]. По данным других авторов в отличие от ВТЭ, развитие АТО на протяжении всего наблюдения за онкологическим пациентом не имеет четких пиковых периодов [410].

Не исключено, что повышенная частота АТ при раке легкого [412] связана с высокой распространенностью среди пациентов такого ФР ССЗ, как курение.

Противоопухолевая терапия, такая как ЛТ, ХТ на основе платины (цисплатин), ингибиторы VEGF (бевацизумаб) и ТКИ (сорафениб/сунитиниб/пазопа-ниб), связана с повышенной частотой АТ [73, 411].

Развитие АТ приводит к повышению риска смерти онкологического пациента от острого ишемического события в 3-4 раза [410]. В эпидемиологическом исследовании [410] на основе математического моделирования показано, что смертность пациентов, у которых в течение первых 3 мес. наблюдения произошел АТ, составила 62,3% vs 24,8% среди пациентов, у которых это событие не развилось.

В целом у онкологических больных оценка истинного риска развития АТО может оказаться сложной задачей. Неспецифические симптомы АТО, такие как одышка и боль в груди, широко распространены у онкологических больных, и онкологи могут связывать такие симптомы с основным заболеванием, что может привести к гиподиагностике этого осложнения. С другой стороны, кардиологи могут неохотно назначать больным коронарную ангиографию и ангиографию других сосудистых бассейнов, когда пациенты с ОЗ имеют плохой прогноз и/или

низкий уровень по шкале ECOG, что приводит к еще большей недооценке АТ у онкологических пациентов. Таким образом, онкологи и кардиологи должны иметь высокую настороженность на риски развития АТО при работе с онкологическими пациентами с целью принятия своевременных мер не только по улучшению качества жизни, но часто и спасения жизни онкологических пациентов (табл. 15).

Влияние ХТ на эндотелизацию стентов и увеличение риска их тромбозов изучено недостаточно. VEGF представляет собой сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования ангиогенеза. Его избыточная продукция может привести к ускоренному росту солидных опухолей, поэтому анти-VEGF терапия (бевацизумаб, сунитиниб и др.) как, в первую очередь, в активной фазе лечения, так и в последующем может приводить к нарушениям эндотелизации стентов после ЧКВ, особенно стентов без лекарственного покрытия.

Известная роль тромбоцитов в процессе метастазирования не исключает возможность того, что дезагреганты могут уменьшать прогрессирование ЗНО. В экспериментальных работах на моделях с меланомой и РМЖ показано, что ингибитор P2Y₁₂ — тикагрелор, а при раке предстательной железы — аспирин, снижают процессы метастазирования опухолей.

В любом случае лечение АТЭ у онкологических больных из-за прогнозируемой высокой частоты тромбоцитопении и тромбоза стентов при ЧКВ требует мультидисциплинарного подхода и проведения кардиоонкологического консилиума.

Хроническое ДВС при ЗНО

Онкоассоциированные тромботические осложнения могут также проявляться развитием тяжелых прокоагулянтных состояний — синдромом ДВС и ТМА.

ДВС-синдром характеризуется внутрисосудистой активацией свертывания крови и повреждением

микроциркуляторного русла без специфической локализации. Синдром всегда вторичен по отношению к вызвавшему его тяжелому патологическому процессу (сепсис, шок, хирургическая травма, острые и терминальные стадии хронических ССЗ, акушерская патология и др.). В онкологии ДВС сопровождает течение диссеминированных форм рака, солидных опухолей, острых лейкозов, бластные кризы хронических лейкозов и имеет свои отличительные особенности.

ОЗ существенно повышают риск ДВС, чему способствует клеточное повреждение и распад, при этом клетки большинства ЗНО вырабатывают прокоагулянтные субстанции. Развивается гиперкоагуляция, нарушение перфузии органов, снижение скорости кровотока вследствие агрегации клеток крови, так называемый сладж-синдром. Длительное сладжирование приводит к освобождению клеточных тромбопластических веществ, дальнейшему нарушению микроциркуляции, ацидозу, повреждению эндотелия и субэндотелия, выходу тканевого фактора и развитию микротромбирования [413].

Синдром классифицируют по длительности и активности течения на острый и хронический. В связи с постепенным развитием нарушений гемостаза у онкологических пациентов ДВС чаще протекает в хронической (субклинической) форме, и у большинства больных лабораторные изменения показателей свёртывающей системы крови выражены не ярко. Клинически, в отличие от острого ДВС, онкоассоциированный ДВС-синдром редко проявляется кровотечениями, наоборот, для его течения больше характерны тромбозы, тромбоэмболии как венозные, так и артериальные [414].

Также, в отличие от остро возникшего ДВС, протекающего с резким повышением уровней протромбинового времени, активированного частичного тромбопластинового времени, Д-димера, тромбоцитопенией и гипофибриногенемией, для хронического ДВС характерно повышение уровня тромбоцитов и фибриногена, небольшое повышение Д-димера и снижение протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени.

Следует иметь в виду, что при распространенном метастазировании опухолей хронический ДВС диагностируется у 75% больных. Однако в конечном итоге хронический процесс может привести к истощению тромбоцитов и факторов свертывания, а кровотечение (например, в месте опухоли) может быть первым клиническим симптомом, указывающим на наличие ДВС-синдрома. В некоторых случаях клиническая картина ДВС-синдрома при раке может напоминать ТМА [412].

Синдром ДВС следует дифференцировать с ТМА, более редким осложнением диссеминированных ОЗ, или следствием токсического воздействия ХТ.

ТМА представляют собой группу заболеваний, характеризующихся диссеминированным окклюзионным тромбозом микрососудов, тромбоцитопенией и ишемическим поражением органов-мишеней, чаще всего почек и головного мозга. Гемолитико-уремический синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) являются двумя основными подтипами ТМА. Пурпура описывается пятью клиническими данными, включая тромбоцитопению, микроангиопатическую гемолитическую анемию, неврологические нарушения (судороги, гемиплегия, нарушения зрения), почечная недостаточность и лихорадка.

Хотя ДВС и ТМА схожи и связаны друг с другом, важно, чтобы они были диагностированы, поскольку лечение ТМА и ДВС различается.

ДВС-синдром вызывается заметной активацией и потреблением системы свертывания (запускается такими веществами, как тканевой фактор, воспалительные цитокины и активационные лейкоциты), которая впоследствии активирует вторичный фибринолиз [415]. Начало ТМА также инициируется активацией и потреблением тромбоцитов в ответ на многочисленные факторы, которые, в свою очередь, приводят к активации и последующему повреждению эндотелиальных клеток сосудов. При онкоассоциированных ТМА происходит механическая закупорка сосудистого просвета эмболами опухолевых клеток, и тромботические проявления различных ЗНО могут возникать без нарушений гемостаза, таких как ДВС [417, 418].

Терапия ДВС при ОЗ

Терапия ДВС-синдрома онкологических больных не имеет в настоящее время четкой доказательной базы и заключается в лечении основного заболевания, но может потребоваться поддерживающее лечение, специально направленное на конкретные изменения системы гемостаза [417].

Миокардит, ассоциированный с применением ИИКК

ИИКК — это моноклональные антитела, которые радикально повышают противоопухолевый иммунитет. Эти препараты показали большие перспективы в лечении запущенных ЗНО. В настоящее время применяются несколько препаратов этой группы (табл. 16).

ИИКК блокируют ингибиторные рецепторы Т-лимфоцитов, так называемые ключевые точки иммунитета, и связанные с ними ингибиторные сигналы, позволяющие опухолевым клеткам уклоняться (“ускользнуть”) от иммунологического надзора. Несмотря на очень высокую эффективность этой группы препаратов, терапия иммуномодулирующими антителами может приводить к широкому спектру иммунных побочных эффектов в любом органе и любой ткани [419].

Таблица 16

Наиболее часто используемые в онкологии препараты — ингибиторы иммунных контрольных точек

Препарат	Мишень	Заболевания, при которых применяют препарат
Ипилимумаб	CTLA-4	Метастатическая меланома, почечноклеточный рак, колоректальный рак
Ниволумаб	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, лимфома Ходжкина, плоскоклеточный рак головы и шеи, уротелиальный рак, колоректальный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак легкого
Пемпролизумаб	PD-1	Меланома, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточный рак головы и шеи, лимфома Ходжкина, уротелиальный рак, рак желудка, рак шейки матки, карцинома Меркеля, почечноклеточный рак, гепатоцеллюлярная карцинома, мелкоклеточный рак легкого
Атезолизумаб	PDL-1	Уротелиальный рак, метастатический немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы
Авелумаб	PDL-1	Карцинома Меркеля, уротелиальный рак, почечноклеточный рак
Дурвалумаб	PDL-1	Прогрессирующий метастатический уротелиальный рак, немелкоклеточный рак легкого

Примечание: CTLA-4 — антиген 4-го типа, ассоциированный с антицитотоксическим Т-лимфоцитом, PD-1 — белок программируемой клеточной гибели, PD-L1 (и PD-L2) — лиганды белка программируемой клеточной гибели. Адаптировано по [418].

Кардиологические события, связанные с применением ИИКК, включают фульминантный миокардит, перикардит, выпот в перикард, различные типы аритмий, в т.ч. полную АВ-блокаду, коронарный тромбоз, ИМ, СН [420].

Фульминантный миокардит, связанный с использованием этой группы лекарств, возникает относительно редко, но сопровождается очень высоким уровнем смертности [421]. Он часто представляет значительную диагностическую сложность и может быть недооценен. Столкнувшись с неожиданным изменением клинической картины, врач должен различать побочные эффекты, связанные с иммунной системой, обострением ОЗ или другими причинами, не связанными с злокачественным процессом или его терапией. Однако это не всегда просто. С увеличением использования ИИКК для лечения ОЗ количество осложнений будет возрастать. В этой связи кардиологам, терапевтам, а также врачам других специальностей следует знать об этом редком, но потенциально смертельном, кардиологическом иммунном побочном действии. Лежащие в основе этих явлений механизмы пока четко не определены. ИИКК могут также вызывать чрезмерную активацию Т-клеток против нераковых тканей, что приводит к неблагоприятным событиям, связанным с иммунитетом [422].

В случае иммунологических побочных эффектов наиболее широко используемым клиническим решением является введение высоких доз кортикостероидов. ИИКК чаще всего представляют собой последнюю надежду для больных с далеко зашедшим ОЗ, и тяжелое сердечно-сосудистое нежелательное явление может врача заставить прекратить лечение этими препаратами [423].

К сожалению, в настоящее время мало известно о предрасполагающих факторах, способствующих развитию миокардита у больных, получающих терапию ИИКК. Возникновение миокардита наиболее вероятно у пациентов, получающих лечение дву-

мя препаратами (ипилимумабом и ниволумабом), в этом случае также продемонстрирована более высокая летальность [424].

Предполагается, что СД может быть ФР миокардита. Такой связи с другими факторами ССР или наличием ИБС пока не обнаружено.

Миокардит, возникающий на фоне применения checkpoint-ингибиторов, обычно ассоциирован с миозитом, миастенией и гепатитом. Однако в последнее время было зарегистрировано несколько случаев скрытого, “тлеющего” миокардита с отсутствием или минимальными клиническими проявлениями. Считается, что многие случаи миокардита могли быть пропущены врачами из-за неспецифичности симптоматики и низкой клинической осведомленности медицинского персонала.

В клинической картине миокардита одышка является наиболее частым первым симптомом миокардита, связанного с применением ИИКК (~50% больных). Примерно у 50% пациентов ФВ ЛЖ сердца снижается <50% [425].

cTn является важным маркером, характерным для манифестного миокардита с чувствительностью 94–100%. Другие симптомы и признаки могут включать стенокардию, периферический отек, нарушения на ЭКГ (замедление проводимости, желудочковая аритмия) и повышенный уровень натрийуретического пептида. Часто при миокардите развиваются тяжелые нарушения ритма и проводимости [425].

В недавно проведенном систематическом обзоре 44-х опубликованных клинических случаев подтвержденных аутоиммунных миокардитов на фоне моно- или комбинированной терапии ИИКК показано, что эти больные были преимущественно пожилыми — медиана возраста составила 67 (63,5;74) лет, женщины были несколько младше: 66 (49;69) лет против 67 (63;77) лет у мужчин, $p=0,045$.

45% пациентов получали лечение по поводу меланомы, у 20% имели место ЗНО легких, у 5% почечно-клеточная карцинома и миелома, у 25% — другие

ЗНО. В 59% случаев миокардиты возникали на фоне монотерапии анти-PD-1, в 32% применялась комбинированная терапия анти-CTLA4 и анти-PD-1 [425].

Медиана времени от старта терапии ИИКК до появления сердечно-сосудистых симптомов и признаков составила 26,5 (16;49) дней. Одышка и общая слабость возникали в 50% и 47,7% случаев, соответственно, боли за грудиной — в 15,9%, периферические отеки — в 9,1%, тахикардия — в 6,8%, тошнота — в 6,8%, выраженная гипотензия — в 4,5%, лихорадка — в 9,1%. Миалгии встречались в 20,5%.

Патологических изменений ЭКГ не было выявлено у 22,2% больных. Наиболее часто на ЭКГ выявлялись нарушения реполяризации. Важно, что в 11,1% случаев дебют был представлен АВ-блокадой высокой степени, с такой же частотой встречалась неустойчивая желудочковая тахикардия. Среди внутрижелудочковых блокад значительно чаще встречались случаи развития блокады правой ножки пучка Гиса (16,7%). Лишь у 43,2% этих больных с тяжелым миокардитом ФВ ЛЖ сердца была снижена <50%. Повышенный уровень сТn был выявлен в 97,6% случаев, повышенная концентрация NT-proBNP отмечена у 12 больных из 14, которым это исследование выполнялось (85,7%).

Морфологическое исследование миокарда выполнено прижизненно у 11 больных, в 8 случаях на аутопсии. Во всех случаях диагноз миокардита подтверждался при выявлении >7 CD3+ клеток на 1 мм². В 13 случаях он был выставлен на основании клинических, лабораторных, ЭхоКГ и анамнестических данных [425]. Все пациенты получали терапию преднизолоном или метилпреднизолоном. В качестве второй линии 31,8% пациентов получали инфузии антиtimoцитарного иммуноглобулина, в 15,9% — лечение инфликсимабом, в 9,1% — микофенолата мофетиллом, у одинакового количества больных (2,3%) применены метотрексат, такролимус, адетакепт, ритуксимаб, алемтузумаб.

Смертность при миокардите, возникшим на фоне лечения ИИКК, составила 40% [425].

Американское онкологическое общество (ASCO) рекомендует при первых симптомах и/или признаках кардиотоксичности проводить кардиологическое обследование, включая ЭхоКГ, рентгенологическое исследование грудной клетки и определение уровня сердечных биомаркеров. Стандартная консультация кардиолога (кардиоонколога) должна проводиться на 4-й нед. применения ИИКК.

МРТ сердца с гадолинием является предпочтительным инструментом для визуализации миокарда и выявления миокардита, но недавно была выявлена достаточно низкая чувствительность этого метода (52%), поэтому его результаты должны интерпретироваться в сочетании с результатами клинического обследования.

При любом подозрении на миокардит, связанный с применением этой группы препаратов, предлагается проводить эндомиокардиальную биопсию. Важное значение имеет опыт проведения биопсии и дальнейшего анализа биоптатов [426].

В 2018г Американское общество клинических онкологов выделило 4 степени тяжести поражения сердца, возникающие при терапии ИИКК:

1-я степень. Клиническая картина отсутствует, имеются изменения на ЭКГ и повышенный уровень биомаркеров.

2-я степень. Мягкие симптомы в сочетании с изменениями на ЭКГ и повышенный уровень биомаркеров.

3-я степень. Умеренные симптомы и умеренное повышение биомаркеров, умеренное снижение переносимости физической активности.

4-я степень. Симптомы и признаки умеренной или тяжелой декомпенсации, требующие внутривенного введения лекарств и мероприятий по спасению жизни [427].

Все возникающие кардиологические проблемы любой степени требуют обследования и неотложного вмешательства с учетом возможности развития СН. При этом следует прервать лечение ИИКК или полностью отменить его даже при 1-й степени выявленных нарушений, срочно начать применение высоких доз кортикостероидов (1-2 мг/кг преднизолона перорально или внутривенно, в зависимости от тяжести симптоматики) [427].

Лечение миокардита или другого связанного с ним состояния необходимо проводить в соответствии с национальными рекомендациями под руководством кардиолога (кардиоонколога). Пациентов с повышенным уровнем сТn и/или нарушением проводимости следует немедленно перевести в отделение интенсивного наблюдения.

При отсутствии немедленного ответа на высокие дозы кортикостероидов необходимо рассмотреть возможность раннего введения метилпреднизолона по 1 г ежедневно с добавлением микофенолата, инфликсимаба или антиtimoцитарного глобулина в дозах, применяемых при отторжении сердечного трансплантата [429].

Заболевания перикарда

Острый перикардит может быть связан с использованием широкого спектра химиопрепаратов (АЦ, блеомицин, циклофосфамид, цитарабин), таргетной терапией (дазатиниб, транс-ретиноевая кислота, триоксид мышьяка), иммунной терапией (интерлейкин-2, интерферон-α) и облучением грудной клетки. Однако это осложнение противоопухолевой терапии необходимо дифференцировать с прогрессирующим раком (местная инвазия, метастатическое вовлечение, обструкция лимфодренажа средостения) и при-

чинами, не связанными с раком, такими как инфицирование перикарда, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом [429].

ЭхоКГ играет ключевую роль в диагностике острого перикардита. Компьютерная томография (КТ) и МРТ могут предоставить дополнительную информацию о воспалении перикарда и признаках его констрикции. Принципы диагностики и ведения перикардита должны соответствовать руководящим принципам ESC по его ведению [429], но у пациентов с раком есть некоторые его особенности, которые следует учитывать.

Диагностика перикардита у больных раком соответствует тем же принципам, что и у пациентов без ОЗ, но симптомы могут быть нетипичными [429]. Перикардит, вызванный ХТ и/или таргетной терапией, обычно быстро регрессирует при стандартном его лечении или после прекращения противоопухолевого лечения. При отсутствии противопоказаний рекомендуется лечение противовоспалительными препаратами и колхицином, в то время как низкие и средние дозы стероидов показаны только для резистентных случаев [429]. При рефрактерном к стандартному лечению перикардите следует рассмотреть назначение иммуносупрессивных препаратов.

Экссудативный перикардит

Перикардиальный выпот у пациентов с раком часто проявляется как случайная находка. Терапия рака является причиной экссудативного перикардита не менее чем у 30% пациентов с заболеваниями перикарда. Связанный со ЗНО перикардит, вызванный прямой (из легких, пищевода, молочной железы) или метастатической инвазией (при онкогематологических заболеваниях, меланоме, ЗНО яичников), либо обструкцией лимфатических узлов, как правило, ассоциируется с плохим прогнозом.

Клиническая картина зависит от размера выпота и скорости его нарастания [429]. Связанный с лечением ЗНО перикардиальный выпот выявляется у каждого третьего пациента с тампонадой сердца [430] и обычно развивается медленно, что приводит к накоплению большого количества экссудата, по сравнению с перикардиальным выпотом, не связанным с ЗНО. Особенности ведения этих пациентов заключаются в правильном и своевременном определении причины и оценки его влияния на внутрисердечную гемодинамику. Выпот среднего размера должен мониторироваться с повторной инструментальной оценкой через 7–14 дней после его выявления, а в дальнейшем с 4–6- нед. интервалами [429, 431].

У пациентов с признаками тампонады сердца для минимизации потенциальных осложнений необходимо провести немедленный чрескожный перикардиоцентез под контролем ЭхоКГ, который считается предпочтительнее хирургической перикардиотомии [432]. В случае рецидивирования злокачественного

перикардиального выпота после экстренного перикардиоцентеза следует рассмотреть создание плевро-перикардиального или плевроперитонеального окна с баллонной перикардиотомией, либо хирургическое вмешательство [429].

ССО ЛТ

ЛТ опухолей молочной железы, средостения, легких, головы и шеи может сопровождаться облучением сердца, легких и крупных сосудов и развитием отдаленных ССО и легочных осложнений, занимающих ведущие места среди неонкологических причин смерти у этих пациентов. ССО появляются обычно через 10–15 и более лет после ЛТ и могут включать поражение всех структур сердца. К этому времени пациенты уже, как правило, не наблюдаются у онколога и ОЗ, как и лечение, может не упоминаться в текущей медицинской документации. Зачастую о перенесенной ЛТ можно догадаться лишь по признакам лучевого фиброза легких или по изменениям сердца и сосудов, не соответствующим возрасту. Проблема радиационно-ассоциированных заболеваний сердца наиболее изучена у пациентов с лимфомой Ходжкина и РМЖ, у которых относительный риск фатальных сердечно-сосудистых событий по данным различных исследований возрастал в 2,2–2,7 раза. Эти данные относятся в основном к эре так называемой “старой” ЛТ [73, 77, 371]. С 1985г, с начала так называемой “современной эры” ЛТ с использованием новых технологий, позволивших значительно уменьшить дозу, которую получает сердце, частота ССО снизилась, однако полностью их избежать не удастся [433].

ФР ССО включают: облучение грудной клетки спереди или слева, более молодой возраст на момент ЛТ (<50 лет), высокая суммарная очаговая доза (>30 Гр для взрослых и >15 Гр у детей), высокая доза за фракцию (>2 Гр в день), большой облученный объем сердца, большой срок после ЛТ, отсутствие экранирования сердца или кобальт в качестве источника облучения, кардиотоксичная ХТ, гормональная терапия или трастузумаб. Существенно повышают риск также наличие ССЗ в анамнезе и традиционные ФР атеросклероза: СД, курение, ожирение, АГ, гиперхолестеринемия [434–439]. Облучение грудной клетки спереди в сочетании хотя бы с одним из перечисленных факторов определяет заведомо высокий риск радиационно ассоциированной патологии сердца [371].

Патогенез. Начальным моментом, вероятнее всего, является повреждение реактивными формами кислорода и азота молекул ДНК, белков и липидов, которое запускает поражение эндотелия, с повышением его проницаемости, острым воспалением, некрозом и апоптозом клеток. Медиаторами острой реакции миокарда на ионизирующую радиацию являются фактор некроза опухолей и интерлейкины 1, 6

и 8, с последующей инфильтрацией нейтрофилами. Большинство значимых осложнений ЛТ — отдаленные. Они обусловлены развитием фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления, ведущим из которых является трансформирующий фактор роста- β (TGF- β), а также оксидативным стрессом.

Важнейший механизм прогрессирования — это микро- и макро-сосудистое поражение. Повреждение эндотелия капилляров и снижение плотности капиллярной сети приводит к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза. Воздействие на крупные сосуды, в т.ч. коронарные, приводит к эндотелиальной дисфункции, и в результате — к атеросклерозу и стенозированию. Патогенез коронарной болезни, индуцированной ЛТ, имеет общие этапы с “обычным” атеросклерозом, обусловленным генетическими и экзогенными факторами [16, 440, 441].

Поражение миокарда

На фоне ЛТ и в ранние сроки после нее могут наблюдаться изменения ЭКГ, в части случаев исчезающие впоследствии, повышение содержания сТn в крови [442] и сегментарные нарушения деформации ЛЖ, предположительно обусловленные микро-васкулярным повреждением [443]. Прогностическое значение этих изменений пока не установлено. В более поздние сроки нарушение микроциркуляции приводит к ишемии, интерстициальному фиброзу и дисфункции миокарда, преимущественно диастолической.

ПЖ может подвергаться большему воздействию радиации, чем левый, однако его поражение, как правило, остается нераспознанным. Бивентрикулярный фиброз проявляется как неишемическая КМП, а в связи с сопутствующей васкулопатией возможны также ишемия, ИМ и очаговый фиброз миокарда [371, 444–447]. Дополнительный вклад в развитие ХСН вносят АЦ [435, 437] и трастузумаб [438].

Диагностика. Лучевой фиброз миокарда отличаются повышенной жесткостью, небольшие размеры, диастолическая дисфункция и повышение давления заполнения ЛЖ. Повышение BNP может свидетельствовать о дисфункции ЛЖ [442]. При развитии ХСН ФВ ЛЖ, как правило, сохранная, а основное клиническое проявление — снижение физической работоспособности [446]. Развернутая клиническая картина рестриктивной КМП встречается, как правило, в отдаленные сроки (>20 лет) после высокодозной ЛТ на средостение и проявляется ХСН с застоем в большом круге кровообращения и симптомами малого сердечного выброса. Диагностика КМП может быть затруднена в связи с отсутствием снижения ФВ, гипертрофии и дилатации не только ЛЖ, но и левого предсердия. Диастолическая дисфункция может быть обусловлена сопутствующей констрикцией перикарда, поэтому интерпретация ЭхоКГ может вызывать затруднения [445–447]. Умеренное снижение

ФВ возможно при тяжелой, далеко зашедшей КМП, или как следствие сопутствующей АЦ кардиотоксичности. Значительно раньше может выявляться снижение GLS ЛЖ [443, 448], однако в настоящее время диагностические и прогностические значения этого показателя, как и биомаркеров, для пациентов в процессе и после ЛТ уточняются.

Вклад в развитие ХСН вносит сопутствующее поражение клапанов, КА и перикарда [371, 447]. МРТ позволяет получить данные о строении и функции различных структур сердца, оценить ишемический и неишемический фиброз, жизнеспособный миокард [449]. Одновременное зондирование правого и левого сердца позволяет подтвердить или исключить констрикцию и измерить сердечный выброс [371].

Лечение. В настоящее время нет убедительных данных о пользе того или иного препарата для профилактики и лечения радиационно-ассоциированной КМП [16]. Лечение симптоматическое и включает в первую очередь диуретики и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Стандартная терапия ХСН может быть полезна при сопутствующей систолической дисфункции, но при ее отсутствии польза от нейрогуморальных модуляторов сомнительна, а малый сердечный выброс и артериальная гипотония приводят к их плохой переносимости [371, 16, 449]. При ФП предпочтительна стратегия контроля ритма. Возможна трансплантация сердца, однако 4-летняя выживаемость после нее составляет 50% [440].

Поражение КА

Лучевая васкулопатия затрагивает как субэпикардальные КА, так и микроциркуляторное русло. Постлучевая ИБС, обусловленная выраженным атеросклеротическим и неатеросклеротическим поражением КА, может осложняться спазмом, разрывом бляшки и тромбозом [371, 433, 435]. При раке левой молочной железы риску наиболее подвержены средние и дистальные отделы передней межжелудочковой артерии. Для облучения средостения характерны устьевые поражения ствола левой, огибающей и правой КА [24, 371]. Лучевые поражения могут быть более протяженными, тубулярными, концентрическими, часто без кальциноза [371]. После ЛТ риск ИБС начинает возрастать через 2–4 года и зависит от дозы облучения (10 Гр на сердце повышает ОР серьезных сердечно-сосудистых событий более чем вдвое) [77], особенно при сочетании с АЦ, ЛТ в более молодом возрасте, исходном наличии ИБС или традиционных ФР [433, 434, 436, 437, 450, 451]. ИБС может дебютировать ОКС или внезапной смертью, но чаще развивается постепенно. Часты атипичные и бессимптомные формы, что связывают с нейротоксичностью ЛТ и ХТ [371].

Диагностика и лечение. Подходы к диагностике, лечению и вторичной профилактике ИБС соответствуют общим рекомендациям. Среди функциональ-

ных проб предпочтительны методики с визуализацией миокарда. Исследование коронарного кальция имеет прогностическое значение, однако не исключает возможности тяжелых некальцинированных стенозов. Выраженный кальциноз, наоборот, снижает диагностическую значимость КТ-ангиографии. Коронароангиография остается “золотым стандартом” диагностики, а в связи с особенностями поражения оправдано более широкое применение внутрисосудистого ультразвукового исследования [371].

Решение вопроса о хирургической реваскуляризации или ЧКВ следует принимать с участием мультидисциплинарной команды кардиологов, онкологов, кардиохирургов, специалистов по ЧКВ. При стабильной ИБС приоритет отдается при возможности полной реваскуляризации. При ЧКВ предпочтительны стенты с лекарственным покрытием и лучевой доступ. Доза и объем сердца, подвергнутый облучению, влияют на отдаленный прогноз после ЧКВ, в целом же данные о влиянии перенесенной ЛТ на отдаленные результаты ЧКВ противоречивы [453, 454]. При планировании коронарного шунтирования следует учитывать вероятность поражения аорты (“фарфоровая” аорта) и маммарной артерии, а также диффузного кальциноза КА.

Поражение других сосудов и инсульт

После ЛТ с вовлечением средостения, шеи или головы риск инсульта возрастает как минимум вдвое. Облучение мелких церебральных сосудов приводит к повреждению эндотелия и повышению риска тромбоза. В крупных артериях (аорта, сосуды ее дуги) поражение *vasa vasorum* с некрозом и фиброзом меди, фиброзом адвентиции и ускоренным развитием атеросклероза приводят к повышению жесткости и утолщению комплекса интима-медиа, а через 10 и более лет — к гемодинамически значимому сужению. Возможен тромбоз сонной артерии с ее окклюзией или эмболическим инсультом [73, 371].

Диагностика и лечение. До начала ЛТ необходимо обследование, направленное на выявление периферического атеросклероза и его ФР. Вопрос о реваскуляризации как до, так и в различные сроки после ЛТ следует рассматривать с участием мультидисциплинарной команды. Методы коррекции сосудистых поражений не отличаются от тех, которые применяются при “обычном” атеросклерозе.

Поражения клапанов сердца

У пациентов, получавших медиастинальную ЛТ, риск клапанных поражений различной тяжести повышен в 7-34 раза [455]. Их частота составляет через 10-13 лет 10-31%, а через 22-30 лет — 30-67%. Через 20 лет лишь меньшая часть пациентов имеет полностью нормально функционирующий аортальный клапан [77]. Потребность в хирургической коррекции клапанной патологии, в первую очередь — аортального стеноза, в 6-9 раз выше, чем в популяции

[456]. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 лет, а средний срок до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22 года [77].

Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации и в сочетании с травматизацией током крови со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации. Характерные локализации поражения — корень аорты, створки аортального клапана, фиброзные кольца, базальные и средние отделы створок митрального клапана, подклапанные структуры, аортомитральная занавеска (типичный признак) [371]. Наиболее ранние макроскопические изменения — ретракция клапана с сопутствующей регургитацией, со второго десятилетия после ЛТ прогрессируют фиброз, кальцификация и стенозирование. Клапаны правой половины сердца поражаются реже [77, 455, 457].

У пациентов с уже развившимся аортальным стенозом порок прогрессирует с такой же скоростью, как у пациентов с “обычным” пороком, но симптомы могут возникать быстрее в связи с сопутствующей патологией миокарда, перикарда, КА (до 80% пациентов) и легких [457].

Диагностика. Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется ЭхоКГ до начала ЛТ, и затем неоднократно, при длительном наблюдении. В ряде случаев требуется чреспищеводная, 3D и стресс-ЭхоКГ. МРТ и КТ сердца применяются для уточнения клапанного поражения, состояния перикарда, размеров корня аорты и полостей сердца, гипертрофии миокарда, кальциноза аорты и клапанов [77, 371, 449].

Хирургическое лечение. У пациентов с постлучевым аортальным стенозом протезирование клапана улучшает прогноз [457]. Вместе с тем при медиастинальной ЛТ в анамнезе 30-дневная и отдаленная послеоперационная смертность выше, чем у обычных пациентов [458], а возвращение к нормальному качеству жизни после операции маловероятно.

При планировании вмешательства следует учитывать высокую вероятность комбинированного поражения сердца, медиастинального и легочного фиброза, которые затрудняют хирургическое лечение и ухудшают его прогноз, а также склонность к устойчивым выпотам и нарушение процессов заживления. Предоперационное обследование должно включать ЭхоКГ, коронароангиографию, легочные функциональные пробы, КТ с оценкой легких, средостения, картированием внутригрудных сосудов, кальцификации аорты, клапанов, фиброзных колец и других структур, в ряде случаев также МРТ сердца и катетеризацию его отделов [371, 459].

Транскатетерная замена аортального клапана (transcatheter aortic valve replacement — TAVR) может

быть применена у неоперабельных пациентов, а по влиянию на смертность не уступает хирургическому протезированию клапана или даже превосходит его, поэтому является методом выбора. Несмотря на повышенный риск некоторых осложнений, 30-дневная смертность, безопасность и гемодинамические результаты TAVR не хуже, чем у пациентов без ЛТ в анамнезе, хотя 1-летняя смертность и частота ухудшения ХСН у постлучевых больных выше [460].

Автономная дисфункция, нарушения ритма и проводимости

Характерные после ЛТ синусовая тахикардия с неадекватным возрастанием ЧСС при нагрузках и нарушение вариабельности ритма сердца обусловлены нарушением иннервации и симпато-вагальным дисбалансом. Тахикардия сопровождается снижением толерантности к нагрузке и может повышать риск тахикардальной КМП [461]. Лечение симптоматическое.

Лучевой фиброз может сопровождаться развитием АВ-блокад, дисфункции синусового узла, ФП, желудочковых аритмий спустя многие годы после ЛТ [16, 428]. Подход к лечению должен быть индивидуальным, по возможности, с коррекцией факторов, способствующих брадикардии. Нередко требуется электрокардиостимуляция, причем пациенты с рестриктивной КМП и малым сердечным выбросом могут нуждаться в ней даже при отсутствии стандартных показаний [73, 371].

Перикардит

Острый перикардит во время ЛТ встречается у 2-5% пациентов. Случаи отсроченного острого перикардита с болью в груди, повышением температуры тела, смещением ST-T ЭКГ и выпотом, вплоть до тампонады сердца, описаны через 2-145 мес. после ЛТ. В большинстве случаев перикардит разрешается самопроизвольно или после противовоспалительной терапии, однако может перейти в хронический, частота которого после высокодозной радиотерапии (в основном — «старой») достигает 20% [16, 73, 462]. Хроническое воспаление перикарда приводит к фиброзу, утолщению, спайкам, повышению ригидности, кальцификации, хроническому выпоту, усилению межжелудочковой взаимозависимости и развитию констрикции. Характерно сочетание констрикции и экссудата (при этом тампонада сердца возможна даже при небольшом объеме выпота) и сопутствующее поражение миокарда [440].

Диагностика и лечение лучевых поражений перикарда проводится на основании общих рекомендаций [462]. Основным методом диагностики является трансторакальная ЭхоКГ. Могут применяться КТ и МРТ, особенно для оценки кальцификации и утолщения перикарда. МРТ (T2 взвешенные изображения и позднее контрастное усиление) также позволяет судить о текущем воспалении перикарда [371,

449]. Следует проводить дифференциальный диагноз с опухолевым перикардитом (рецидив, метастазы, новая опухоль), а также исключать другую возможную этиологию, включая туберкулез [462].

Лечение острого перикардита состоит преимущественно в назначении нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина. На фоне противовоспалительной терапии может разрешиться преходящая констрикция. Пункция перикарда проводится при тампонаде сердца, а также с диагностической целью. При массивном резистентном хроническом выпоте с нарушением гемодинамики применяется фенестрация перикарда или частичная перикардэктомия. При хронической констрикции лечение симптоматическое, при выраженном нарушении гемодинамики — хирургическое. Решение вопроса о перикардэктомии требует дифференциации между констрикцией и рестрикцией миокарда с учетом комплекса данных ЭхоКГ, КТ, МРТ, а при неясности — катетеризации сердца, и особенно взвешенного подхода [371, 462]. Выживаемость после перикардэктомии у пациентов с ЛТ в анамнезе ниже, чем при другой этиологии констрикции [440].

Длительное наблюдение и профилактика ССЗ после ЛТ

Пациентов, у которых планируется ЛТ на грудную клетку, голову и шею, следует информировать о риске отдаленных ССО. До ЛТ показано обследование для выявления ССЗ и ФР, включающее ЭКГ и ЭхоКГ. Может быть полезна консультация кардиолога, особенно при наличии дополнительных ФР. Уже на этапе планирования ЛТ и затем пожизненно показана интенсивная коррекция ФР атеросклероза: здоровое питание, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела, при необходимости контроль АД и липидов крови [73, 372, 442]. Может быть целесообразно применение статинов [16]. Необходимо прекратить курение, в противном случае риск смерти от неблагоприятных последствий торакальной ЛТ (рак легкого и ССЗ) может превышать ее пользу [434].

Пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [73, 77, 371]. ESMO рекомендует бессимптомным пациентам ЭхоКГ и функциональные нагрузочные тесты для скрининга на ИБС и клапанную патологию в первый раз через 5 лет после ЛТ и затем через каждые 3-5 лет [77]. При неоптимальной визуализации или противоречивых результатах ЭхоКГ возможна МРТ сердца [77, 449]. Биомаркеры (BNP, сTn) потенциально могут быть полезны для выявления бессимптомных пациентов с риском сердечно-сосудистых событий [442]. После ЛТ новообразований шейной, над- и подключичной областей в программу регулярного обследования, начиная с 5 лет после ЛТ, следует включать ультразвуковое исследование

дование сонных артерий для исключения субклинического атеросклероза и оценки риска инсульта [73].

Заключение

Успехи в лечении ОЗ привели не только к повышению выживаемости страдающих ими пациентов, но и отдаленному росту их смертности из-за различных ССО после ХТ, таргетной и ЛТ. Эти осложнения являются основной причиной преждевременной смертности онкологических больных, не связанной напрямую с ОЗ. В настоящее время кардиотоксичность у онкологических пациентов является чрезвычайно актуальной проблемой, поскольку количество таких больных во всем мире неуклонно растет, а их активная противоопухолевая терапия, в т.ч. новыми, весьма агрессивными препаратами, сопряжена с увеличением и без того высокого риска различных ССО. В этой связи ранняя диагностика, первичная и вторичная профилактика кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов является важным условием улучшения прогноза у онкологических больных. При этом раннее выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО ХТ — ХСН. Обнаружение выраженного снижения ФВ ЛЖ после химиотерапевтического лечения рака, к сожалению, является лишь поздним предиктором необратимых изменений в виде токсической КМП и клинически выраженной быстро прогрессирующей ХСН.

Внедрение в широкую практику современных методов клинко-инструментальной и лабораторной диагностики химиотерапевтической кардиотоксичности для выявления ранних, обратимых изменений структуры и механики миокарда порождает надежду на кардинальное улучшение прогноза у этих пациентов. Не меньшие надежды связываются с проводимыми в настоящее время многоцентровыми рандомизированными клиническими испытаниями новых кардиологических препаратов, а также сочетанием традиционно используемых основных классов сердечно-сосудистых средств для профилактики и лечения кардиотоксичности, возникшей как осложнение противоопухолевого лечения. Но, опираясь на зарубежный опыт, можно с уверенностью утверждать, что для реальных успехов в разработке единой стратегии профилактики, диагностики и лечения ССО, ассоциированных с противоопухолевой терапией, а также в выборе наиболее рациональной тактики дальнейшего ведения больных необходим комплексный подход при взаимодействии кардиолога, онколога, химиотерапевта, радиолога и специалиста по визуализирующим технологиям. Не менее важным условием для существенного снижения смертности от кардиологических осложнений является создание специализированных кардиоонкологических клиник и/или отделений в стационарах онкологического профиля.

Кардиоонкология в онкогематологии

Особенности кардиоонкологических проблем в онкогематологии

Достижения последних лет в лечении онкогематологических заболеваний привели к значительному увеличению количества пациентов, выздоровевших от них или достигших длительной ремиссии. Вместе с тем выросло и количество болезней сердечно-сосудистой системы у переживших противоопухолевую терапию онкогематологических пациентов. В настоящее время стало ясно, что это результат не только имеющихся у этого контингента больных заболеваний сердца, обычных для общей популяции, но и последствия современной высокоэффективной терапии, применяемой в онкогематологии, нежелательным эффектом которой является подробно описанная в предыдущих разделах кардиотоксичность. В последнее время к этой проблеме значительно вырос интерес со стороны кардиологов, что выразилось в появлении позиционных писем: в 2016г и в 2020г изложение позиции ESC по сердечно-сосудистой токсичности, развивающейся при лечении злокачественных заболеваний, под эгидой Комитета ESC по разработке рекомендаций, Кардиоонкологической исследовательской группы Европейской ассоциации по СН и ESC в сотрудничестве с Международным кардиоонкологическим обществом [73, 85].

Следует отметить, что большинство исследований в этой области проводилось без жестких конечных точек, часто на сравнительно небольшом количестве больных [463]; разрозненные данные онкологов и кардиологов с использованием неодинаковой терминологии препятствовали созданию метаанализов. Все это объясняет отсутствие общепринятых клинических рекомендаций и создание именно позиционных писем, основанных на мнениях авторов, работающих на стыке онкогематологии и кардиологии.

Как было отмечено выше, в последние годы были предложены алгоритмы первичной и вторичной профилактики кардиотоксичности. Однако большинство из них разработаны для ее профилактики при назначении определенных препаратов (прежде всего АЦ), а поражение сердца наиболее изучено при применении противоопухолевого лечения у больных РМЖ [77, 85]. В то же время особенностью онкогематологических заболеваний являются частое поражение ими молодых пациентов, возможность выздоровления и длительные ремиссии, нередкое применение для их лечения более агрессивных схем ХТ, включающих два или несколько кардиотоксичных препарата (например, АЦ антибиотик, циклофосфан, винкристин и т.д.), использование препаратов, не применяющихся или применяющихся редко при других злокачественных заболеваниях (например, ТКГ^{BCR-ABL} и т.д.). Поэтому поражение сердца, например, у больных лимфомами, может быть бо-

лее тяжелым, чем у больных с другими опухолями при лечении теми же препаратами. Сравнительных исследований в этой области не проводилось, но в 2019г была опубликована работа кардиохирургов из ФГБУ “НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева”, в которой представлены результаты операций 46 больных с клапанными пороками сердца, возникшими в отдаленном периоде после ЛТ, из них по поводу РМЖ — 20 пациенток, лимфомы Ходжкина — 23, и остальные 3 по поводу других опухолей. Всем проведено протезирование клапанов сердца. В периоперационном периоде умерло 4 пациентки с лимфомой Ходжкина и ни одной — с РМЖ [464]. По-видимому, поражение сердца при лечении схемами, в состав которых входят АЦ, у больных с лимфомами может быть более выраженным, чем после лечения этими же препаратами РМЖ.

Кардиологические проблемы возникают у больных, страдающих злокачественными онкогематологическими заболеваниями любого возраста, в т.ч. у молодых, влияют на выбор противоопухолевой терапии, возможность ее продолжать, существенно снижают качество жизни, укорачивают ее продолжительность. Поскольку тяжелыми онкогематологическими заболеваниями (например, лимфомами) часто страдают совсем молодые люди, нежелательные сердечно-сосудистые явления нередко возникают без предшествующего кардиологического анамнеза. С увеличением количества излеченных от ОЗ больных растет и число случаев кардиотоксичности, которые требуют оценки кардиологического статуса пациента еще до начала противоопухолевой терапии и своевременной коррекции возникших изменений с использованием всех имеющихся в настоящее время возможностей.

Ключевой задачей кардиологов, работающих в области кардиоонкологии, является защита онкологического пациента от кардиологических проблем. В то же время иногда трудноразрешимой задачей, требующей определенных знаний, становится необходимость продолжения противоопухолевой терапии при появившихся признаках поражения сердца, начало лечения у больных с уже имеющейся сердечно-сосудистой патологией, выявление поражений сердца и сосудов в длительном периоде ремиссии и т.д.

В ряде случаев, особенно у пожилых пациентов, возникающие во время противоопухолевого лечения сердечно-сосудистые проблемы не связаны с кардиотоксичностью используемых препаратов, однако их позднее выявление в значительной степени влияет на прогноз и возможность продолжать противоопухолевое лечение.

Определение риска ССЗ, их выявляемость, как редко, так и более часто встречаемых, а также предотвращение сердечно-сосудистых катастроф зависит от четкого соблюдения всех аспектов кардиомониторинга онкогематологического пациента [73, 77, 85].

Кардиолог и терапевт в ведении онкогематологического пациента. Общие принципы оценки исходного риска поражения сердечно-сосудистой системы при предстоящем противоопухолевом лечении.

В 2016г в позиционном письме европейские кардиологи представили следующий перечень осложнений противоопухолевого лечения [73]:

1. дисфункция миокарда и СН;
2. ИБС;
3. клапанные пороки сердца;
4. аритмии, особенно опасны вызванные препаратами, удлиняющими интервал QT;
5. АГ;
6. тромбозы и тромбоэмболии;
7. заболевания периферических сосудов и инсульт;
8. легочная гипертензия;
9. перикардальные осложнения.

Классы потенциально кардиотоксичных противоопухолевых препаратов, применяемых в онкогематологии, и виды возможных поражений сердечно-сосудистой системы представлены в Приложении 1.

Алгоритм кардиомониторинга гематологического пациента, которому планируется противоопухолевое лечение, включает обязательное и дополнительное обследование, сроки проведения и объем которых представлен в таблице 17.

Этапы обследования и их сроки во многом определяются теми данными, которые получены при первичном обследовании — до начала гематологического лечения.

На каждом плановом этапе обследования обязательно для каждого пациента:

1. Проведение ЭКГ.
2. Проведение ЭхоКГ, желательно с оценкой GLS ЛЖ.
3. Консультация кардиолога.

При отсутствии отрицательной динамики по данным инструментальных и лабораторных методов исследования объем плановых этапов обследования не может быть сокращен и сведен только к мониторингу ЭКГ.

Объем планового кардиомониторинга может расширяться в зависимости от появления какой-либо симптоматики и/или полученных ранее результатов лабораторного или инструментального обследования.

Плановое проведение ЭхоКГ в рамках системного мониторинга позволит своевременно диагностировать бессимптомно развивающиеся изменения сердечно-сосудистой системы, нередко быстро прогрессирующие и приводящие к резкому изменению сердечно-сосудистого статуса пациента — снижению систолической функции ЛЖ, его диастолической дисфункции, развитию клапанной регургитации, появлению перикардита. Такие изменения требуют

Таблица 17

Алгоритм кардиомониторинга пациента с онкогематологическим заболеванием

Вид обследования	Объем обследования	Этапы проведения
Обязательное плановое	1. ЭКГ 2. ЭхоКГ 3. Консультация кардиолога	1. До начала гематологического лечения — всем пациентам 2. Каждые 4 нед. во время проведения гематологического лечения — пациентам, имеющим изменения ССС, выявленные как до начала лечения, так и во время его проведения 3. Каждые 12 нед. во время проведения гематологического лечения — пациентам, без исходной патологии ССС 4. Не реже 1 раз в 6 мес. после завершения гематологического лечения (определяется индивидуально кардиологом) — пациентам, имеющим изменения ССС 5. Ежегодно после завершения гематологического лечения — пациентам, не имеющим изменений ССС, но получавшим препараты, обладающие потенциальной кардиотоксичностью
Дополнительное	1. Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру 2. Суточное мониторирование АД 3. Тредмил-тест 4. КАГ 5. МРТ/КТ сердца и сосудов (при необходимости с контрастированием) 6. МСКТ сердца 7. ЧПЭхоКГ 8. Лабораторные кардиомаркеры	В зависимости от потенциальной кардиотоксичности, а также от выявленных до лечения или появившихся за время лечения изменений ССС, в т.ч. не связанных с кардиотоксичностью

Сокращения: АД — артериальное давление, КАГ — коронароангиография, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ССС — сердечно-сосудистая система, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

максимально раннего назначения постоянной сердечно-сосудистой терапии, более частого ЭхоКГ мониторинга (каждые 4 нед.), а также в ряде случаев использования дополнительных методов диагностики.

Очень важен врачебный инструктаж пациента о необходимости самостоятельного мониторингирования АД, ЧСС, массы тела с обязательным ведением дневника. Важно обратить внимание больного на возможность возникновения симптомов, с которыми он немедленно должен обратиться к кардиологу.

Симптомы, которые и врач, и больной могут принимать за проявления гематологического заболевания (например, одышка), могут быть связаны с имеющимся ССЗ. Это должно стать поводом для дополнительного кардиологического обследования.

Сроки плановых этапов обследования. Больным, у которых до начала противоопухолевого лечения не было ни клинических, ни инструментальных патологических изменений сердечно-сосудистой системы, кардиологическое обследование должно проводиться каждые 12 нед.

Если до начала или во время проведения противоопухолевого лечения были выявлены какие-либо клинические и/или инструментальные изменения сердечно-сосудистой системы, то такой пациент должен проходить обязательное плановое обследование не реже, чем каждые 4 нед., а также при необходимости — дополнительное обследование в зависимости от выявленных изменений или появившейся

симптоматики. Дополнительные инструментальные и/или лабораторные исследования должны проводиться в течение ближайших часов или дней после появления симптоматики или бессимптомных изменений, в зависимости от их степени риска развития ССО и летального исхода: суточное мониторирование ЭКГ при применении препаратов, способных удлинять QTc, ишемию миокарда и т.д.; суточный мониторинг АД, тредмил-тест, МРТ, КТ сердца и/или сосудов, чреспищеводную ЭхоКГ, лабораторные исследования.

Длительность наблюдения кардиологом после успешного окончания лечения онкогематологического заболевания определяется наличием или отсутствием кардиологических осложнений и/или имеющихся заболеваний сердца.

Для абсолютного большинства пациентов, излеченных или находящихся в ремиссии после онкогематологического заболевания, кардиомониторинг должен быть пожизненным. При отсутствии симптомов и признаков поражения сердца проведение кардиологического обследования целесообразно 1 раз в год и должно включать ЭКГ, ЭхоКГ, консультацию кардиолога.

Степени тяжести кардиотоксичности

В соответствии с используемой в клинической практике классификацией нежелательных явлений, среди возможных ССО выделяется 5 степеней с различной тактикой ведения пациента [465].

Первая степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений характеризуется, как правило, бессимптомными изменениями сердечно-сосудистой системы, не оказывающими влияние на ее нормальное функционирование и не влияющими на прогноз (бессимптомное утолщение створок аортального клапана с легкой клапанной регургитацией или стенозом или без них по данным визуализации, АВ-блокада I-й степени, бессимптомная левожелудочковая дисфункция, проявляющаяся умеренным повышением NT-proBNP или снижением ФВ ЛЖ до 50% и более, желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия, не оказывающая влияние на гемодинамику, полная и неполная блокада правой или левой ветви пучка Гиса). Таким пациентам не требуется лекарственная коррекция выявленных изменений. Отмена противоопухолевого лечения не требуется, пациент находится под динамическим амбулаторным наблюдением гематолога и кардиолога.

Вторая степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений — умеренные изменения (развитие или усугубление АГ, развитие ФП), требующие проведения лекарственной коррекции. Отмена гематологического противоопухолевого лечения не требуется. Возможна необходимость кардиопротективной терапии на фоне противоопухолевого лечения.

Третья степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений: тяжелые, значимые, но не жизнеугрожающие состояния (гемодинамически значимые стеноз или недостаточность аортального клапана, ФП, сопровождаемая тяжелой симптоматикой, АВ-блокада высокой степени с потерей сознания, развитие ИМ, значимое снижение систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ <40%), впервые возникшие симптомы СН и т.д.). В этих случаях необходима лекарственная и/или хирургическая коррекция и подбор постоянной сердечно-сосудистой терапии, часто необходима госпитализация. При возникновении сердечно-сосудистых нежелательных явлений третьей степени необходимо обсудить вопрос об изменении плана гематологического противоопухолевого лечения и возможности его отмены.

Четвертая степень сердечно-сосудистых нежелательных явлений: жизнеугрожающие симптомы (развитие кардиогенного шока, ТЭЛА, тяжелых аритмий, отека легких) — показано срочное вмешательство и отмена гематологического противоопухолевого лечения.

Пятая степень — летальный исход, связанный с сердечно-сосудистым нежелательным явлением.

Оценка предикторов кардиотоксичности перед началом противоопухолевого лечения гематологического пациента

К настоящему моменту стали известны многие предикторы и степень опасности развития кардиотоксичности у пациентов с различными ССЗ и/или состояниями, перед конкретной противоопухолевой терапией.

При противоопухолевом лечении, включающем АЦ, самым опасным предиктором развития поражения миокарда является наличие у больного явной СН или дилатационной КМП.

При применении ТК^{BCR-ABL} второго и третьего поколения предикторами опасных нежелательных явлений могут стать ССЗ, представленные в таблице 4. Это связано с тем, что препараты этой группы вызывают прежде всего патологию периферических и центральных артерий, удлинение интервала QT на ЭКГ, что ассоциируется с возможной внезапной смертью.

Предикторами очень высокого риска поражения сердца и сосудов при лечении множественной миеломы ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами является большое количество сердечно-сосудистых состояний. Для предотвращения сердечно-сосудистых событий во время противоопухолевой терапии все эти заболевания должны быть выявлены до начала лечения.

Профилактика нежелательных сердечно-сосудистых явлений, возникающих при лечении препаратами, применяемыми в онкогематологии

Нежелательные сердечно-сосудистые явления 4-5 степеней возникают достаточно редко, но частота их увеличивается и будет нарастать по мере увеличения количества выздоровевших от тяжелых онкогематологических заболеваний. В 2016г. вышло письмо, отражающее позицию ESC в отношении профилактики побочных сердечно-сосудистых явлений, возникающих при лечении противоопухолевыми препаратами, в котором представлена стратегия профилактики и лечения тяжелых проявлений кардиотоксичности [73].

Вероятность развития кардиотоксичности особенно высока у пациентов, получающих лечение АЦ-содержащими режимами. Для оценки возможности снижения кардиотоксических эффектов необходимо учесть ФР развития АЦ кардиотоксичности:

1. Суммарная доза (для доксорубина доза, превышающая 500-550 мг/м²).
2. Общая доза, введенная за день или курс ХТ.
3. Скорость и порядок введения препаратов.
4. Облучение средостения в анамнезе.
5. Возраст (младше 15 и старше 65 лет).
6. Женский пол.
7. Одновременное введение нескольких противоопухолевых средств (АЦ антибиотики, циклофосфан, блеомицин, этопозид, цисплатин, винкристин, актиномицин, метотрексат).
8. Предшествующая терапия АЦ.
9. Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы.
10. Дисбаланс электролитов (гипокалиемия, гипомagneзиемия).

Частота сердечно-сосудистых событий при лечении АЦ составляет 7%, 18% и 65% при кумуля-

Таблица 18

Первичная профилактика: стратегии, применяемые для снижения кардиотоксичности ХТ [73]

Химиотерапевтические препараты	Возможные кардиопротективные мероприятия
Любой вариант химиотерапевтического лечения	Перед лечением выявить факторы риска сердечно-сосудистого заболевания и провести соответствующее лечение
	Обязательно эффективно лечить коморбидные состояния (ИБС, ХСН, АГ, ЗПА)
	Предусмотреть удлинение QTc и тахикардию типа "пируэт": избегать кардиологических и общетерапевтических препаратов, удлиняющих интервал QT, проводить коррекцию электролитного дисбаланса
	Минимизировать лучевую нагрузку на сердце
Антрациклины и их аналоги	Ограничивать суммарную дозу (мг/м ²): Даунорубин <800 Доксорубин <360 Эпирубин <720 Митоксантрон <160 Идарубин <50
	Применить липосомальный доксорубин или длительную инфузию
	Назначить иАПФ или БРА
	Назначить блокатор бета-адренергических рецепторов
	Назначить статины
	Осторожно ввести аэробные упражнения

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЗПА — заболевания периферических артерий, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

тивных дозах 150, 350 и 550 мг/м², соответственно. Продemonстрировано, что скорректированное ОР развития застойной СН равно 1,26 (ДИ 1,12-1,42), частота АЦ кардиотоксичности составила 9%, причем в 98% случаев она развивалась в первый год (среднее время 3,5 мес.). Дети, получающие ХТ АЦ, остаются в группе повышенного риска развития СН в течение десятилетия после излечения от рака [465].

Одним из препаратов, созданных для профилактики доксорубициновой КМП, является дексразоксан. Это внутриклеточный железо-хелатирующий агент, который снижает соединение доксорубина с железом и частично предотвращает выход свободных радикалов кислорода. Было показано, что дексразоксан значительно снижает риск развития СН без увеличения продолжительности жизни больных. Поскольку существуют сомнительные исследования, показавшие, что дексразоксан способен индуцировать развитие миелодиспластического синдрома/острого миелолейкоза у больных с лимфомами, в настоящее время использование дексразоксана ограничено только взрослыми больными с метастатическим РМЖ, которые получили кумулятивную дозу 300 мг/м² доксорубина или 540 мг/м² эпирубина, для которых доказана польза от продолжения терапии на основе АЦ. В то же время в 2017г Европейский комитет по оценке медицинских препаратов, предназначенных для лечения больных (СНМР) и Европейское медицинское агентство (ЕМА) сняло ограничения для небольшой группы больных с острым миелолейкозом в возрасте до 18 лет, которые нуждаются в высоких дозах АЦ. Комитет согласился с тем, что про-

тивопоказания для этой группы должны быть сняты, и в информации о продукте следует указать, что лекарство противопоказано пациентам в возрасте до 18 лет, которым предполагается получить общую кумулятивную дозу доксорубина <300 мг на 1 м² поверхности тела или эквивалентную дозу другого АЦ лекарства.

Применение для профилактики кардиотоксичности медикаментов, используемых для лечения ХСН, изучено в немногочисленных исследованиях и на небольшом количестве больных. Тем не менее основными лекарственными средствами профилактики кардиотоксичности признаются назначаемые совместно эналаприл, карведилол и низкие дозы статинов. При этом некоторые исследователи считают, что из БАБ именно карведилол обладает наибольшими защитными свойствами из-за его антиоксидантной активности, способности блокировать апоптозные сигнальные пути, предполагаемой способности восстанавливать работу Ca²⁺-АТФ-азы и блокировать приток кальция в кардиомиоциты.

В настоящее время наиболее цитируемыми схемами подхода к профилактике кардиотоксичности, вызванной лечением противоопухолевыми препаратами, являются алгоритмы, предложенные клиникой Мэйо [84]. В соответствии с риском развития поражения миокарда предлагается профилактическое лечение иАПФ или БРА, БАБ карведилолом и статинами в низких дозах (табл. 18).

Причем при очень высоком риске протективную терапию желательно начинать как минимум за 1 нед. до начала ХТ (в таблице подчеркнуто нами).

При этом рекомендуется достаточно тщательный мониторинг состояния больных, получающих противоопухолевое лечение при гематологических заболеваниях, в т.ч. с низким и очень низким рисками развития осложнений.

Вышеизложенный подход необходим для профилактики кардиотоксичности, проявляющейся тяжелой СН. В то же время существуют и другие тяжелые осложнения основного лечения, возникающие редко, но угрожающие жизни пациента. Так, желудочковая тахикардия/фибрилляция желудочков сердца/внезапная сердечная смерть может развиваться при введении (чаще при первом) препарата АЦ ряда или бортезомиба, карфилзомиба, ритуксимаба, ромидеписина, о чем также необходимо помнить [466]. Первые введения этих препаратов желательно проводить при тщательном мониторинге, в кабинете с возможностью электрической дефибрилляции. Предварительно должны быть исключены ФР внезапной сердечной смерти: удлинённый интервал QT на ЭКГ и при суточном мониторировании ЭКГ, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ или сниженная ФВ ЛЖ.

Интервал QT удлиняет довольно большое количество противоопухолевых препаратов, используемых в онкогематологии, что способствует возникновению фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти. Такими препаратами являются доксорубин, бозутиниб, дазатиниб, нилотиниб, понатиниб, препараты триоксида мышьяка. Больным, которым планируется лечение этими препаратами, необходимо кроме обязательного обследования провести суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру. Возможность удлинения интервала QT значительно увеличивается у лиц, страдающих ССЗ или принимающих лекарства, индуцирующие пролонгацию ЭКГ желудочкового комплекса [467].

Несколько менее тяжелыми осложнениями являются резкая брадикардия и АВ-блокада 2 и 3 степеней, нередко требующие имплантации кардиостимулятора. Препаратами, вызывающими брадиаритмию, могут стать АЦ, бортезомиб, циклофосфан, ритуксимаб, ибрутиниб, талидомид. ФР брадикардии, синоатриальной, АВ-блокад при применении этих лекарств являются перенесенный ИМ (особенно, нижней локализации), синдромы Ленегра и Лева, гиперкалиемия (в т.ч. вследствие синдрома лизиса опухоли), старческий возраст. Симптомами этих аритмий может быть несистемное головокружение, о чем больных, получающих вышеперечисленные препараты, необходимо постоянно спрашивать [468].

Сердечно-сосудистыми нежелательными явлениями 1-2 степени нередко являются АГ и ФП. АГ лечится по общим правилам гипотензивной терапии с учетом возможного взаимодействия гипотензивных средств с противоопухолевыми препаратами [469].

Таким образом, профилактика сердечно-сосудистых нежелательных явлений при лечении онкогематологических заболеваний достаточно сложный раздел современной медицины.

Основные подходы к медикаментозному кардиопроактивному ведению онкогематологических пациентов

Сердечно-сосудистые нежелательные явления, возникающие в ходе противоопухолевой терапии, требуют немедленного лечения. От времени начала борьбы с СН, аритмиями и т.д. зависит эффективность начатых мероприятий. Лекарственные препараты для лечения имеющихся и/или приобретённых ССЗ у онкогематологических больных, их комбинации и дозовые режимы подбираются индивидуально в зависимости от показаний для каждого конкретного пациента, с учетом диагностированного онкогематологического заболевания и планируемого гематологического лечения.

- Поскольку кардиологическое лечение не носит курсовой характер, а, как правило, назначается для постоянного приема, требуется этапное, регулярное наблюдение за такими пациентами и коррекция проводимой терапии в зависимости от достигнутой стабилизации.

- В ряде случаев на старте терапии кардиологическими препаратами и для дальнейшей оценки состояния пациента требуется проведение инструментальных и лабораторных исследований, назначаемых кардиологом.

- Поскольку коррекция назначенного лечения зависит в т.ч. от гемодинамических показателей, чрезвычайно важно организовать ежедневный домашний контроль за показателями АД и ЧСС, которые обязательно должны вноситься пациентом в дневник. Важен регулярный врачебный контроль этих измерений, в т.ч. у клинически стабильных пациентов, для своевременной коррекции проводимого кардиологического лечения.

- Необходимо учитывать важность правильной скорости титрации доз различных препаратов с ориентиром на целевые критерии титрации. Комбинации кардиологических схем составляются в зависимости от патогенетических целей, с обязательным учетом межлекарственного взаимодействия и метаболического влияния препаратов — как в схеме кардиологического лечения, так и совместно с проводимой гематологической терапией.

- Необходимо регулярно мониторировать проявление возможных побочных эффектов используемых кардиологических препаратов, которые могут возникать как в раннем периоде после назначения, так и через достаточно длительное время.

- Используемые в кардиологической практике препараты имеют большое количество индивидуальных и подклассовых характеристик, определяющих их выбор в каждой конкретной ситуации, с учетом

прямых показаний, межлекарственного взаимодействия, коморбидности пациента.

Выбор терапии требует анализа межлекарственных взаимодействий, потенцирования эффектов различных препаратов, как кардиологических средств, так и проводимого гематологического лечения.

Лечение СН, возникшей в раннем или отдаленном периоде после ХТ и/или ЛТ, должно начинаться немедленно, в соответствии с национальными рекомендациями по ее ведению [470]. В настоящее время появились данные об успешном применении при ХСН, связанной с кардиотоксичностью, валсартана/сакубитрила [471]. Поскольку нередко при СН у больных, получавших противоопухолевую терапию, имеется уширенный QRS-комплекс или блокада левой ветви пучка Гиса на ЭКГ, в ряде случаев имеется необходимость применения ресинхронизирующей терапии [472]. При неэффективности оптимальной лекарственной терапии возможна трансплантация сердца, показавшая хорошие результаты, не отличающиеся от таковых в общей популяции [473].

Для своевременного выявления патологии сердечно-сосудистой системы и максимально раннего начала лечения необходимо четкое соблюдение алгоритмов кардиологического наблюдения онкогематологического пациента, при этом эффективность кардиомониторинга во многом зависит от постоянного взаимодействия онколога/гематолога и кардиолога.

КР онкологических больных

Раннее выявление ОЗ и прогресс в их лечении привели к увеличению продолжительности жизни больных [477]. В то же время многие из них подвержены повышенному риску заболеваемости и смертности от неонкологических причин, преимущественно от ССЗ. У пациентов, пролеченных по поводу ОЗ и живущих >5 лет после постановки диагноза, в 1,3-3,6 раза повышен риск смерти от ССЗ и в 1,7-18,5 раз чаще выявляются ФР ССЗ, такие как повышенное АД, СД и дислипидемия, чем у сопоставимых по возрасту лиц без онкологического анамнеза [478, 479], что является результатом сочетания естественных возраст-ассоциированных изменений, а также неблагоприятных эффектов противоопухолевого лечения на сердечно-сосудистую и другие системы организма [11, 475, 476]. Таким образом, для снижения риска ССЗ у онкологических больных необходимы эффективные реализуемые стратегии. Одним из перспективных подходов представляется участие пациентов в программах КР.

КР представляет собой комплексную программу, включающую физические тренировки, модификацию ФР ССЗ, повышение медицинской информированности (школы для пациентов) и психологическую поддержку [480]. В связи с доказанной высокой эффективностью участие в программах КР рекомендо-

вано для пациентов с ИБС, в т.ч. после реваскуляризации миокарда, ХСН, после трансплантации сердца и др., что отражено в российских и международных клинических рекомендациях [481, 483, 486-488]. Основные составляющие программ КР стандартизованы, но их структура, продолжительность и типы могут существенно различаться [489] и зависят от многих факторов. Программы КР должны основываться на персонифицированном подходе к пациенту и учитывать его основное и сопутствующие заболевания, клинический статус, исходный уровень физической работоспособности и принимаемую терапию.

Американской ассоциацией сердца в 2018г была предложена модель кардиоонкологической реабилитации, включающая выявление онкологических пациентов с высоким риском развития ССЗ, в т.ч. с проявлениями кардиотоксичности, связанной с противоопухолевым лечением, и использование комплексного подхода к КР [475].

А в позиционном письме ASCO подчеркивается, что КР необходима больным с высоким риском поражения сердца, т.е. тем из них, кто получал:

1) терапию высокими дозами АЦ (например, доксорубицин ≥ 250 мг/м², эпирубицин ≥ 600 мг/м²) или высокодозную ЛТ ≥ 30 Гр, когда сердце находится в зоне воздействия, или АЦ в низких дозах в сочетании с ЛТ с более низкими дозами;

2) лечение АЦ в более низких дозах, но при наличии ≥ 2 ФР (курение, АГ, СД, ожирение, дислипидемия, пожилой возраст (≥ 60 лет)); или тем, у кого имелось нарушение функции сердца (из-за ИМ в анамнезе, пограничной или низкой ФВ ЛЖ, умеренного клапанного порока сердца);

3) терапию АЦ в более низких дозах с последующим приемом других кардиотоксичных препаратов [405].

В настоящее время в нашей стране не разработаны специальные программы КР для онкологических больных, хотя потребность в таких программах очевидна. При их формировании целесообразно использовать основные принципы КР для больных ССЗ и лиц с высоким ССР и модифицировать их с учетом специфики ЗНО.

Обоснование применения программы комплексной КР у онкологических больных

Прямые и косвенные (детренированность, увеличение массы тела и др.) неблагоприятные последствия противоопухолевой терапии затрагивают сердечно-сосудистую, дыхательную и опорно-двигательную системы организма, интегральным показателем функционирования которых является уровень кардио-респираторной выносливости (аэробной физической работоспособности). Показатели кардио-респираторной выносливости, снижающиеся под воздействием противоопухолевого лечения, могут не восстановиться даже после его окончания

[490–492]. Так, у больных РМЖ в возрасте от 40 до 50 лет средний уровень пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) на 30–32% ниже, чем у сопоставимых по возрасту здоровых лиц, ведущих малоподвижный образ жизни [490]. Низкий уровень физической работоспособности показан у молодых людей, перенесших рак в детском возрасте [493, 494], и женщин с гинекологическими ЗНО в анамнезе [495]. Кроме того, у пациентов с ЗНО отмечен недостаточный уровень физической активности, который снижается с течением времени [495, 496]. Помимо влияния возраста это объясняется наличием болевого синдрома, утомляемости, воздействием психосоциальных и других факторов. В ряде исследований продемонстрирована взаимосвязь уровня кардио-респираторной выносливости с частотой проявлений краткой и долгосрочной кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой терапии, выраженностью неблагоприятных симптомов (например, утомляемости) и риском сердечно-сосудистой и онкологической смертности у больных с ЗНО [490, 497–499].

Известно, что физические тренировки, являющиеся основой программ КР, положительно влияют на показатели физической работоспособности и приводят к уменьшению выраженности симптомов, снижению частоты госпитализаций и смертности у пациентов с ССЗ [500, 501]. Эффективность физических тренировок продемонстрирована и у онкологических больных. Участие пациентов с различными ЗНО в тренировочных программах как в процессе проведения, так и после окончания противоопухолевой терапии позволяет улучшить параметры физической работоспособности, дистанцию теста шестиминутной ходьбы, показатели мышечной силы, качество жизни и переносимость противоопухолевой терапии [502–507]. В Кокрановском обзоре, включавшем 63 исследования и 5761 больных, продемонстрировано, что регулярные физические тренировки улучшают параметры качества жизни, социального функционирования, эмоционального статуса, тревоги, аэробной работоспособности (VO_{2peak}) и физической активности у женщин, перенесших РМЖ [518]. Помимо этого, физические нагрузки позволяют снизить риск ССЗ и их осложнений у больных, перенесших лимфому Ходжкина [519] и неметастатический РМЖ [510]. Высокий уровень физической активности как до, так и после установления диагноза ассоциируется со снижением риска смерти от всех причин и от прогрессирования основного заболевания у больных, перенесших РМЖ и колоректальный рак [511, 512].

Увеличению ССР у онкологических больных способствуют и другие исходные или связанные с противоопухолевым лечением факторы. Курение, АГ, СД, дислипидемия, ожирение встречаются у онкологических больных чаще, чем в общей популяции, что

частично объясняется общностью патогенетических механизмов развития ССЗ и ОЗ [350]. Кроме этого, многие противоопухолевые средства, такие как препараты платины, антиангиогенная, гормональная терапия, ассоциируются с неблагоприятным влиянием на уровень АД и метаболический профиль [513, 514]. Общепринятые ФР ССЗ являются предикторами ССО, связанных с применением АЦ, трастузумаба и ЛТ [449, 515, 516]. Наличие ФР ССЗ увеличивает заболеваемость и смертность больных, ранее перенесших ЗНО. Так, в исследовании, включавшем 36232 пациентов, пролеченных по поводу различных ЗНО >2 лет назад, продемонстрировано, что наличие ≥ 2 факторов ССР сопряжено с более высоким риском ССЗ по сравнению с лицами без ЗНО в анамнезе. Помимо этого, развитие ССЗ ассоциировалось с наиболее неблагоприятным прогнозом, повышая риск смерти от всех причин [517].

Таким образом, имеются веские основания для проведения комплексных программ КР у пациентов, страдающих или перенесших ЗНО, с целью снижения ССР и смертности. КР должна осуществляться мультидисциплинарной командой высококвалифицированных специалистов: врача-реабилитолога, врача/инструктора лечебно-физкультурного кабинета, кардиолога, онколога, диетолога, психолога и др.

Показания к проведению и сроки направления на КР онкологических больных

Наибольшего эффекта от комплексной программы КР следует ожидать у онкологических больных с повышенным риском развития ССЗ и их осложнений. К этой группе относятся пациенты, в лечении которых использовались высокие дозы кардиотоксичных противоопухолевых препаратов (например, доксорубин ≥ 250 мг/м², эпирубинин ≥ 600 мг/м²), ЛТ на область средостения/левую половину грудной клетки (≥ 30 Гр), АЦ в сочетании с ЛТ или другими кардиотоксичными препаратами (например, с последующим назначением трастузумаба), а также больные с уже имеющимися ССЗ и их ФР [77, 85]. Помимо этого, участие в программах КР показано пациентам с ЗНО, пролеченным препаратами с долгосрочным повышением риска сосудистых осложнений (цисплатин, блеомицин, интерферон-альфа, понатиниб, нилотиниб и др.), а также пациентам, длительно получающим противоопухолевое лечение с неблагоприятным влиянием на метаболический профиль (например, андрогенная депривационная терапия).

Пациент может быть направлен на КР на любом этапе после установления диагноза ЗНО, как во время активного лечения, так и после его окончания. Схемы и продолжительность противоопухолевого лечения индивидуальны и значимо различаются у онкологических больных. Существуют модели КР, предусматривающие включение физических нагруз-

Таблица 19

Оценка безопасности физических тренировок

Кардиопульмональный нагрузочный тест [526]
АД в покое $\leq 160/90$ мм рт.ст. (если выше, проведите повторное измерение через 5 мин, если АД сохраняется повышенным, отложите проведение теста до консультации врача и коррекции принимаемой гипотензивной терапии)
Адекватный ответ АД на нагрузку
Нет признаков ишемии миокарда
Нет жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости сердца
Поддержание нормального насыщения крови O_2
Отсутствие симптомов в ответ на нагрузку (одышка, боль в грудной клетке, головокружение и др.)
Тест шестиминутной ходьбы [527]
АД в покое $\leq 160/90$ мм рт.ст. (если выше, проведите повторное измерение через 5 мин, если АД сохраняется повышенным, отложите проведение теста до консультации врача и коррекции принимаемой гипотензивной терапии)
Поддержание нормального насыщения крови O_2
Лабораторные исследования [528]
Отсутствие тяжелой анемии (Гемоглобин >8 г/дл)
Количество лейкоцитов $>0,5 \times 10^9/\text{л}$
Количество тромбоцитов $>50 \times 10^9/\text{л}$
Исходно отсутствие симптомов
Тошнота во время нагрузки
Рвота в течение 24 ч до нагрузки
Дезориентация
Нарушение зрения
Осложнения онкологического заболевания и сопутствующие заболевания/состояния
Острое инфекционное заболевание
Метаболические расстройства (нарушение функции щитовидной железы, декомпенсация СД, электролитные нарушения)
Впервые выявленная лимфедема
Психические или физические нарушения в ответ на нагрузку
Начальная стадия заживления послеоперационных ран
Метастазы в кости и головном мозге (пациентам с метастазами в кости и головном мозге необходима дополнительная консультация специалиста по онкологической реабилитации для коррекции программы физических нагрузок с целью обеспечения ее безопасности)
Информированность о физических нагрузках
Понимание правил использования оборудования для аэробных и силовых физических нагрузок и правил выполнения упражнений
Понимание субъективного восприятия нагрузки (ознакомление со шкалой субъективно воспринимаемой нагрузки Борга) и целевых значений ЧСС

Примечание: адаптировано из Gilchrist SC, 2019 [475].

Сокращения: АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет, ЧСС — частота сердечных сокращений.

зок в схему активного лечения сразу после постановки диагноза ЗНО [518]. Однако в процессе противоопухолевого лечения пациенты могут испытывать слабость, утомляемость, побочные эффекты терапии и депрессию, что препятствует физическим тренировкам. В этой ситуации следует рассмотреть вопрос о начале тренировок в реабилитационном периоде [475]. Кроме этого, большинство пациентов нуждаются в проведении онкологической реабилитации на различных этапах противоопухолевого лечения, что также должно учитываться при выборе оптимального времени для начала КР.

Оценка состояния пациента и подготовка к КР

Всем онкологическим больным перед проведением комплексной программы КР показана консультация кардиолога, онколога, специалиста по лечебной физкультуре для разработки индивидуального плана лечения, выявления возможных противопоказаний

к проведению физических тренировок и выбора оптимальной тренировочной программы, которая будет зависеть от возраста, состояния пациента, онкологического и сердечно-сосудистого диагноза и особенностей проведенного лечения. На этом этапе также необходимо определить модифицируемые ФР ССЗ, установить цели для их контроля и спланировать оценку их достижения.

Необходимо проанализировать историю болезни пациента, получить информацию о лечении имеющихся заболеваний (прежде всего ССЗ) и приверженности к ним, о текущем и проведенном ранее противоопухолевом лечении и оценить его потенциальные побочные эффекты и риск поздней токсичности [475].

Необходимо оценить физическое состояние больного, в т.ч. наличие опорно-двигательных нарушений, периферической нейропатии, определить наличие лимфедемы (с возможным внесением изменений

Таблица 20

Компоненты программы комплексной кардиореабилитации у онкологических больных

Компоненты	
Оценка состояния больного	Проанализировать противоопухолевое лечение и оценить возможные побочные эффекты
	Выявить состояния, затрудняющие выполнение физических упражнений
	Определить наличие лимфедемы, стомы, метастатического процесса и возможность выполнения упражнений при наличии костных метастазов, риск инфекции
	Оценить лабораторные показатели, включающие количественные показатели клеточного состава крови, уровень глюкозы крови
	Провести скрининг на наличие депрессии, утомляемости и оценить качество жизни
	Выполнить кардиопульмональный нагрузочный тест
Консультирование по питанию	Дать рекомендации по питанию с учетом онкологической специфики
	Консультация диетолога при необходимости
Контроль массы тела	Оценить специфичные для онкологических больных проблемы потери мышечной массы и увеличения жировой массы
	Разработать в соответствии с этим комплекс аэробных и силовых упражнений
Контроль артериального давления	Проанализировать противоопухолевую терапию, вызывающую АГ (например, ингибиторы VEGF)
	Проводить мониторинг больных на активной терапии и лечение согласно рекомендациям
Контроль липидов крови	Оценить липидный профиль, проанализировать противоопухолевую терапию, вызывающую дислипидемию
	Осуществлять профилактику ССЗ согласно действующим рекомендациям
Контроль углеводного обмена	Проанализировать противоопухолевую терапию, влияющую на углеводный обмен
	Проводить лечение СД согласно действующим рекомендациям
Отказ от курения	Консультирование по отказу от курения, направление на программы по отказу от курения
Психологическая и социальная помощь	Привлечение специалистов в области социальной реабилитации и психического здоровья, которые осуществляют психосоциальную поддержку и лечение онкологических больных
Рекомендации по физической активности	Информирование о рисках малоподвижного образа жизни, о пользе поддержания достаточного уровня физической активности на состояние здоровья
Тренировочные программы	Составление индивидуальной программы аэробных и силовых физических нагрузок
	Контролируемые физические тренировки
	Внедрение стратегий по изменению образа жизни, которые продемонстрировали свою эффективность у онкологических больных

Примечание: адаптировано из Gilchrist SC, 2019 [475].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

в тренировочную программу) [519], стомы и риски инфицирования. Важно проанализировать результаты анализов крови, провести скрининг на наличие депрессии и оценить качество жизни [475].

Пациентам, имеющим показания к КР, для оценки безопасности физических тренировок следует провести кардиопульмональный нагрузочный тест, придерживаясь общепринятых рекомендаций [520]. Выбирая протокол (например, Bruce, Balke, Naughton), необходимо учитывать возраст, уровень привычной физической активности и ожидаемую физическую работоспособность пациента [521–523]. У детренированных онкологических больных для первоначальной оценки функционального состояния может быть использован модифицированный протокол Balke, который ранее применялся при РМЖ [524], а также тест шестиминутной ходьбы [525].

Критерии безопасного проведения тренировочных программ указаны в таблице 19.

Некоторые пациенты могут иметь ограничения в выполнении физических нагрузок, связанные с син-

дромом астении, опорно-двигательными, неврологическими или когнитивными нарушениями, потерей костной массы и продолжающимся лечением, что должно быть учтено при составлении программы КР.

Программа комплексной КР у онкологических больных

Программа комплексной КР у пациентов с ЗНО должна быть основана на мультидисциплинарном подходе. Ее компонентами являются образовательная программа в отношении сердечно-сосудистых ФР (включая диетологическое консультирование), программа физических тренировок, коррекция ключевых ФР ССЗ (контроль массы тела, АД, липидов крови, углеводного обмена, отказ от курения), а также психологическая и социальная поддержка (табл. 20).

Образовательные программы (школы для пациентов) направлены на обучение пациента и членов его семьи основным принципам здорового образа жизни, включающего здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические нагрузки. Пациент должен быть проинформирован о ФР ССЗ, возмож-

ностях их коррекции, целевых уровнях АД, показателей липидного обмена, глюкозы крови. Программа модификации ФР ССЗ должна включать периодическую оценку соблюдения пациентом рекомендаций и достижения поставленных целей.

Консультирование по питанию и контроль массы тела

Необходимо оценить характер питания пациента, измерить рост, вес, окружность талии, рассчитать ИМТ, при возможности провести объективную оценку состава тела для определения жировой и безжировой массы (биоимпедансметрия). Следует установить краткосрочные и долгосрочные цели, разработать план изменения образа жизни, включающий соблюдение принципов здорового питания (с учетом рекомендаций для больных ЗНО) и достаточный уровень физической активности, и периодически оценивать достижение поставленных целей. Специалист, оказывающий помощь пациенту в рамках программы КР, должен уметь распознавать специфичные для онкологических больных проблемы управления весом, в т.ч. уменьшение веса, потерю мышечной и увеличение жировой массы, и соответствующим образом адаптировать рацион питания, аэробные и силовые тренировки [529]. При необходимости следует направить пациента на консультацию врача-диетолога.

Контроль АД

При измерении АД необходимо соблюдать рекомендованные правила. АД следует измерять не менее 2 раз в положении сидя на обеих руках (если нет противопоказаний, обусловленных лимфедемой или другими нарушениями), принимая во внимание возможность одностороннего подключичного обкрадывания у пациентов после облучения области средостения или шеи. Важно определять наличие ортостатической гипотензии, измеряя АД в положении лежа, сидя и стоя, в начале программы КР и после повышения доз гипотензивных препаратов. Необходимо оценить проводимую антигипертензивную терапию и приверженность к ней, определить целевые уровни АД и периодически оценивать их достижение. Необходимо выяснить, получает ли пациент противоопухолевые препараты, вызывающие повышение АД, такие как ингибиторы VEGF, учитывать это при назначении антигипертензивной терапии и проводить соответствующий мониторинг [513, 530, 531]. У пациентов, страдающих АГ и получающих противоопухолевое лечение, ассоциирующееся с повышением АД, рекомендуется проводить измерение АД перед началом каждой тренировки.

Контроль липидного обмена

Необходимо определить уровень ОХС, ХС ЛНП, ХС ЛВП и ТГ крови натощак; оценить проводимую липидснижающую терапию и приверженность к ней, проинформировать пациента о целевых уровнях липидов крови.

С целью профилактики атеросклероза и ССЗ следует придерживаться действующих рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена [532]. В то же время важно отметить, что общепринятые шкалы оценки ССР не учитывают методы противоопухолевого лечения, которые связаны с повышенным риском ИБС и сердечно-сосудистой смерти независимо от стандартных ФР ССЗ [184, 513, 533]. Следовательно, стандартные шкалы могут быть использованы в качестве отправной точки для обсуждения назначения гиполипидемических препаратов пациентам с ОЗ. В настоящее время опубликованы алгоритмы оценки ССР у онкологических больных, получающих кардиотоксичное противоопухолевое лечение [85], а также доступны калькуляторы для определения ССР у лиц, перенесших ЗНО в детском возрасте [534]. Если принято решение о назначении статинов, необходимо пересмотреть проводимую терапию во избежание межлекарственных взаимодействий.

Контроль углеводного обмена

Всем пациентам необходимо провести обследование для оценки состояния углеводного обмена. Если пациент страдает СД, важно определить наличие автономной или периферической нейропатии, ретинопатии, ортостатической гипотонии, хронической болезни почек и поражения периферических артерий. Следует выяснить, испытывает ли пациент симптомы, связанные с осложнениями СД, имеются ли эпизоды гипогликемии или гипергликемии. Необходимо проверить уровень глюкозы в крови до и после первых тренировок для установления гликемического ответа пациента на физическую нагрузку и минимизации вероятности осложнений. Следует рассказать пациенту о взаимосвязи между тренировками и гликемическим контролем, обучить навыкам самоконтроля гликемии и действиям как при гипогликемии, так и гипергликемии. Необходимо информировать пациента о целевом уровне гликированного гемоглобина в соответствии с клиническими рекомендациями по ведению больных с СД [535].

Необходимо выяснить, получает ли пациент противоопухолевые препараты, ухудшающие контроль гликемии (например, ингибиторы сигнального пути PIK3/AKT/mTOR, андрогенная депривационная терапия), проводились ли ранее лечебные воздействия, повышающие риск СД (например, облучение всего тела или брюшной полости) [513, 514, 536, 537], и при наличии показаний направить больного к эндокринологу и диетологу.

Отказ от курения

Необходимо установить анамнез и статус употребления табака и никотиновых изделий, включая электронные сигареты, и степень никотиновой зависимости у курильщиков. Следует оценить готовность к отказу от курения и обсудить стратегии и возмож-

Таблица 21

Рекомендации по физическим нагрузкам для пациентов с ОЗ

Вид, частота, продолжительность нагрузок

- Аэробные физические нагрузки (ходьба, плавание, езда на велосипеде) умеренной интенсивности не <150 мин в нед. или высокой интенсивности не <75 мин в нед., или их эквивалентная комбинация
- Силовые тренировки с вовлечением основных мышечных групп (упражнения со свободным весом, на силовых тренажерах, с утяжелителями) не <1 подхода из 8-12 повторений ≥2 дней в нед.
- Упражнения на гибкость не <2-3 раз в нед., например, растяжка (продолжительность упражнения 10-30 с) по 2-4 повторения на мышечную группу

Интенсивность**Аэробные физические нагрузки**

- Умеренная интенсивность: 40-59% ЧССрез или $VO_{2рез}$, 46-63% $VO_{2макс}$, 12-13 баллов по шкале Борга (0-20);
- Высокая интенсивность: 60-89% $VO_{2рез}$ или ЧССрез, 64-90% $VO_{2макс}$, 14-17 баллов по шкале Борга (0-20);

Силовые физические нагрузки

- Интенсивность должна соответствовать 60-70% от 1-ПМ

Сокращения: 1-ПМ — 1 повторный максимум — максимум веса, который может поднять пациент за 1 раз, ЧССрез — резерв частоты сердечных сокращений (разница между максимальной ЧСС и ЧСС покоя), $VO_{2рез}$ — резерв потребления кислорода (разница между максимальным VO_2 и VO_2 покоя), $VO_{2макс}$ — максимальное потребление кислорода.

ности лечения, рассмотреть возможность направления на программу по отказу от курения, обучить навыкам предотвращения рецидивов и установить цель полного прекращения курения.

Психологическая и социальная помощь

Крайне важным аспектом реабилитации онкологических больных является коррекция психосоциальных расстройств, которые ухудшают качество жизни, а также могут быть барьером к изменению образа жизни и приверженности к терапии. С помощью клинического интервью или стандартизованных опросников необходимо выявлять депрессию, тревогу, гнев, враждебность, социальную изоляцию, супружеский/семейный кризис, сексуальную дисфункцию, а также употребление психотропных препаратов и злоупотребление психоактивными веществами. Для коррекции психосоциальных расстройств могут применяться немедикаментозные и медикаментозные методы. Необходимо создавать благоприятную атмосферу при проведении КР, предложить пациенту индивидуальные или групповые программы по контролю стресса. Следует периодически оценивать психосоциальное здоровье пациента и своевременно направить его к специалистам в области психического здоровья.

Программы КР предусматривают консультирование по вопросам труда и занятости [480], что имеет большое значение и для пациентов, перенесших ЗНО, способствуя их социальной адаптации.

Консультирование по физической активности

Уровень физической активности пациентов может оцениваться с помощью анкетирования (опросник IPAQ и др.), шагомера или других методик. Необходимо предоставить образовательные программы/консультации, направленные на увеличение физической активности в повседневной жизни, подчеркивая риски для здоровья при малоподвижном образе жизни.

Консультирование по физическим тренировкам

Программа физических тренировок для пациентов с ЗНО должна разрабатываться индивидуально на основании рекомендаций по назначению физических нагрузок с учетом онкологической специфики [475, 520] и проводиться обученными специалистами. Индивидуальная тренировочная программа должна включать аэробные и силовые физические нагрузки, а также упражнения на гибкость. Необходимо определить частоту, интенсивность, вид и продолжительность физических нагрузок (в соответствии с моделью FITT, таблица 21) [520, 538, 539]. До начала физических тренировок необходимо оценить наличие сопутствующих заболеваний и состояний, которые могут повлиять на выполнение рекомендованной индивидуальной программы (нарушения равновесия или жалобы со стороны опорно-двигательного аппарата). Пациента необходимо проинформировать о симптомах, которые могут возникнуть во время выполнения физических нагрузок, а также о способах реагирования на них. Важно обсудить с пациентом необходимость выполнения физических нагрузок на протяжении всей жизни, что приведет к уменьшению симптомов ССЗ, улучшению параметров физической работоспособности, мышечной силы, выносливости и гибкости.

Структура занятия должна включать разминку, основную часть и период восстановления. Тренировочная нагрузка должна увеличиваться постепенно [520].

Для определения интенсивности физических нагрузок необходимо использовать результаты кардиопульмонального нагрузочного тестирования, шкалу субъективного восприятия нагрузки Борга [540], разговорный тест (при выполнении нагрузки умеренной интенсивности дыхание учащенное, но сохраняется способность говорить полными предложениями). В ряде случаев может возникать сложность при

определении интенсивности физических нагрузок, учитывая использование БАБ, нередкую дисфункцию автономной нервной системы [541] и применение других методов лечения, влияющих на ЧСС. Помимо тренировок умеренной интенсивности перспективным у пациентов с ОЗ является выполнение высокоинтенсивных интервальных тренировок [539, 542, 543], а также тренировка мышц вдоха. Исследованиями показано положительное влияние тренировки инспираторных мышц на степень выраженности и переносимость одышки, уровень физической активности, утомляемости, депрессии, а также улучшение качества жизни и эмоционального состояния, особенно у пациентов с ОЗ грудной клетки [539, 544].

Необходимо внедрять стратегии изменения образа жизни для поддержания достаточного уровня физической активности.

Модели осуществления программ КР у онкологических больных

Для повышения вовлеченности пациентов в программы КР в последние годы изучаются новые модели их осуществления, которые помимо занятий в специализированных центрах могут включать дистанционные компоненты поддержки [480]. Программы КР, проводимые на дому, имеют важное преимущество — более удобное для пациентов место и время проведения, а также снижение экономической нагрузки на систему здравоохранения. КР в домашних условиях, в случае начала программы в лечебном учреждении и обеспечении дистанционного мониторинга за состоянием пациентов, не уступает программам, проводимым в специализированных центрах по контролю ФР, клиническим исходам, приверженности к лечению [545–547]. Результаты недавно опубликованного Кокрановского обзора указывают на то, что стационарная и домашняя программы КР не отличаются по эффективности и позитивной динамике таких показателей, как общая смертность, физическая работоспособность и качество жизни пациентов [548].

Использование дистанционных технологий долгосрочной поддержки пациентов признано более эффективным, чем рутинная медицинская практика, в отношении изменения образа жизни и поведения у пациентов с высоким ССР [480]. В исследовании TRiCH [548] программа КР в домашних условиях, проводимая с помощью телемониторингового контроля, продемонстрировала сопоставимое с тренировками в реабилитационном центре влияние на параметры физической работоспособности на отдаленном этапе наблюдения.

Использование альтернативных моделей КР, повышающее ее доступность и приверженность к рекомендациям, представляется перспективным и у онкологических больных.

Заключение

Учитывая имеющиеся данные о риске ССЗ у онкологических больных и эффективности программ комплексной КР для снижения ССР в общей популяции и у больных ССЗ, представляется актуальным разработка программ КР с учетом онкологической специфики и их внедрение в структуру оказания помощи пациентам с ЗНО.

Для достижения наибольшей эффективности и безопасности программы должны быть комплексными и основанными на мультидисциплинарном подходе, включающем в себя меры медицинского, профилактического, педагогического и социального характера. Программы КР должны подбираться индивидуально с учетом основного и сопутствующего заболеваний, получаемой терапии и исходного уровня физической активности пациентов.

В настоящее время в Российской Федерации отсутствует утвержденная программа КР онкологических больных. Для ее разработки и успешного внедрения в клиническую практику необходимо участие и тесное сотрудничество специалистов различного профиля: реабилитологов, кардиологов, онкологов, врачей лечебно-физкультурного кабинета, диетологов, психологов, социальных работников и специалистов в области организации здравоохранения.

Наследственные аспекты кардиотоксичности

Существует значительное количество исследований, указывающих на очевидную роль наследственных факторов в развитии кардиотоксичности. Эти исследования показывают как минимум две возможности их участия:

1. Вариабельность метаболизма препарата может быть следствием фармакогенетических взаимодействий;

2. Применение химиопрепарата может быть триггером пенетрации “спящей” патогенной мутации.

Данные многочисленных, но небольших исследований фармакогенетики доксарубицина (наиболее изученного с этой точки зрения препарата) дают основания для того, чтобы приблизительно рассчитать вклад в индивидуальную чувствительность к данному медикаменту вариабельности разных генов. Так, на долю вариабельности функции транспортеров лекарств приходится ~46%, на долю генов белков метаболизма — 27%, белков оксидативного стресса — 18% и генов белков, отвечающих за стабильность ДНК — 9% [549]. Наиболее значимую ассоциацию с вероятностью развития кардиотоксичности демонстрируют следующие генетические маркеры: RARG rs2229774 (S427L), SLC28A3 rs7853758 (L461L) и UGT1A6*4 rs17863783 (V209V) [550, 551]. Имеются сведения, указывающие на целесообразность фармакогенетического тестирования с использованием указанных маркеров.

Среди больных, имеющих токсическую КМП, обнаруживается существенное число лиц с патогенными вариантами титина (белка сократительного комплекса миоцита) [552]. Среди больных с КМП, ассоциированной с лечением АЦ, примерно в 8% случаев выявляются патологические варианты гена титина (мутации усечения) [553, 554], что дает основание рекомендовать генотипирование кандидатов на проведение лечения АЦ в том случае, если у них имеется семейный анамнез КМП или внезапной смерти в молодом возрасте. Имеются данные, согласно которым ген *CELF4*, ответственный за альтернативный сплайсинг сTn T, содержит полиморфный маркер rs1786814, гомозиготное носительство редкого варианта которого ассоциируется с развитием доксарубициновой КМП у детей [555].

Исследований, касающихся генетических механизмов предрасположенности к кардиотоксическим эффектам трастузумаба, существенно меньше, а их результаты противоречивы [556] и недостаточны для формирования рекомендаций. В единичных исследованиях находят ассоциации с полиморфизмом целого ряда генов — *VCL*, *DMD*, *OBSCN*, *RYSR2*, *TPM1*, *KCNQ1*, *JAG1*, *SGCD*, *SCN5A*, *RBM20*, *SCN4B*, *TTN* и *CACNA1C* [557]. Кроме того, следует учитывать, что данный препарат назначают в комбинации и в каждом конкретном случае сложно выявить, какое лекарство на самом деле оказало кардиотоксический эффект. Более того, само сочетание также увеличивает риск развития этого побочного эффекта.

Удлинение интервала QT и, соответственно, увеличение риска развития потенциально фатальных аритмий — частое осложнение лечения многими химиотерапевтическими средствами.

Из фармакогенетических взаимодействий в отношении интервала QT следует учитывать вариабельность ферментов системы цитохрома P450 (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4*), Р-гликопротеина (*ABCB1*). Кроме того, с помощью технологии широкого геномного секвенирования (GWAS) получена ас-

социация с удлинением QT на лекарственных препаратах следующих генов — *SLC22A23*, *CERKL*, *PALLD*, *BRUNOL4*, *NRG3*, *NUBPL* [558].

При оценке показаний и противопоказаний для их применения следует принимать во внимание информацию о наличии у больного врожденного синдрома удлиненного QT и прицельно собирать семейный анамнез в отношении данного заболевания. В сложных случаях и при наличии возможности диагностическую информацию может дать выявление патологических вариантов в следующих генах: *KCNQ1*, *KCNH2*, *SCN5A* (участие патологических вариантов в данных генах в развитии удлинения QT считается абсолютно доказанным), *CALM1*, *CALM2*, *CALM3*, *TRDN* (имеют значительное число доказательств участия в патогенезе синдрома, хотя и чуть менее достоверными, чем для первых трех). Еще один ген — *CACNA1C*, признается имеющим более слабую (средней степени доказанности) вероятность участия в развитии удлинения QT [559]. В результате мутаций либо снижается концентрация ионов калия в клетке, либо увеличивается концентрация ионов натрия и кальция и нарушается Na/Ca обмен, что способствует увеличению длительности потенциала действия в кардиомиоцитах. Однако данных по фармакогенетике кардиотоксичности других химиотерапевтических средств недостаточно.

Для уточнения целесообразности генетического тестирования с целью прогнозирования ССО ХТ и разработки индивидуализированной тактики ведения необходимы данные специально спланированных многоцентровых исследований. В настоящее время нет единого мнения по поводу целесообразности генетического тестирования для определения тактики предотвращения кардиотоксического действия противоопухолевых средств.

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

Приложение 1. Ориентировочная стратификация ССР предстоящего лечения противоопухолевыми препаратами

Таблица 1

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии АЦ [85]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	B
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий	C
Стабильная стенокардия	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	B
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Промежуточный	C
Возраст >80 лет	Высокий	B
Возраст 65-79 лет	Промежуточный	B
Артериальная гипертензия	Промежуточный	B
Сахарный диабет	Промежуточный	C
Хроническая болезнь почек	Промежуточный	C
Предшествующее лечение антрациклинами	Высокий	B
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	C
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Промежуточный	C
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 2

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии ингибиторами HER₂ рецепторов [85]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или ДКМП	Очень высокий	C
Перенесенный ИМ и/или реваскуляризация	Высокий	B
Стабильная стенокардия	Высокий	B
Предшествующий тяжелый клапанный порок сердца	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	B
Аритмия	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	B
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Промежуточный	C
Возраст >80 лет	Высокий	B
Возраст 65-79 лет	Промежуточный	B
Артериальная гипертензия	Промежуточный	C
Сахарный диабет	Промежуточный	C
Хроническая болезнь почек	Промежуточный	C
Предшествующее лечение антрациклинами	Промежуточный	B
Предшествующее лечение трастузумабом, вызвавшее сердечно-сосудистые осложнения	Очень высокий	C
Предшествующая лучевая терапия	Высокий	C
Предшествующая противоопухолевая терапия без антрациклинов	Промежуточный	B
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии ТК^{BCR-ABL} второго и третьего поколения, применяемых при ХТ [85]

Фактор риска	Уровень опасности фактора риска	Уровень доказательности
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Предшествующий или имеющийся артериальный тромбоз, возникший на фоне лечения ТК ^{BCR-ABL}	Очень высокий	C
ХСН или левожелудочковая систолическая дисфункция	Высокий	C
Левожелудочковая дисфункция, вызванная ТК ^{BCR-ABL} в анамнезе	Высокий	C
ЛПИ <0,9	Высокий	C
СДЛА ≥35 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Перенесенный ТГВ/ТЭЛА	Промежуточный	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Промежуточный	C
QTc >480 мс	Высокий	C
450 мс ≤QTc <480 мс у мужчин или 460 мс ≤QTc <480 мс у женщин	Промежуточный	C
Десятилетний риск ССЗ >20%	Высокий	B
Артериальная гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов не высокой плотности >3,8 ммоль/л)	Промежуточный	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст 65-74 лет	Промежуточный	B
Возраст ≥60 лет	Промежуточный	B
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Промежуточный	C
Семейный анамнез тромбофилии	Промежуточный	C
Длительный анамнез табакокурения	Высокий	B
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, СД — сахарный диабет, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ТК^{BCR-ABL} — ингибитор тирозинкиназ, QTc — скорректированный интервал QT на электрокардиограмме.

Таблица 4

**Ориентировочная стратификация ССР предстоящей терапии
ингибиторами протеасом и иммуномодуляторами множественной миеломы [85]**

Фактор риска	Уровень фактора риска	Уровень доказательности
Имеющиеся ХСН или КМП	Очень высокий	C
Признаки кардиотоксичности при предшествующем лечении ингибиторами протеасом	Очень высокий	C
ТГВ/ТЭЛА в анамнезе или в настоящее время	Очень высокий	C
Амилоидная кардиомиопатия	Очень высокий	C
Заболевания артериального русла (ИБС, реваскуляризация, стабильная стенокардия, перенесенная транзиторная ишемическая атака, перенесенный инсульт, наличие заболеваний периферических артерий)	Очень высокий	C
Кардиотоксичность при предшествующем лечении иммуномодуляторами	Высокий	B
Исходная ФВ ЛЖ <50%	Высокий	C
Исходная ФВ ЛЖ 50-54%	Промежуточный	C
ФП, ТП, тяжелые желудочковые аритмии	Промежуточный	C
Гипертрофия миокарда ЛЖ сердца >1,2 см	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень тропонина	Промежуточный	C
Исходно повышенный уровень NT-proBNP или BNP	Высокий	B
Возраст >75 лет	Высокий	C
Возраст >65-74 лет	Промежуточный	C
Артериальная гипертензия, СД, гиперлипидемия (холестерин липопротеинов не высокой плотности >3,8 ммоль/л)	Промежуточный	C
ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ²	Промежуточный	C
Семейный анамнез тромбофилии	Промежуточный	C
Лечение антрациклинами в анамнезе	Высокий	C
Лучевая терапия с облучением позвоночника в анамнезе	Промежуточный	C
Высокие дозы дексаметазона >160 мг/мес. во время лечения	Промежуточный	C
Длительный анамнез табакокурения	Промежуточный	C
Ожирение с индексом массы тела >30 кг/м ²	Промежуточный	C

Примечание: расчет риска кардиотоксичности: **низкий риск кардиотоксичности** — 1 промежуточный фактор риска или отсутствие факторов риска, **промежуточный риск кардиотоксичности** — от 2 до 4 промежуточных факторов риска, **высокий риск** — >5 промежуточных факторов или 1 фактор высокого риска кардиотоксичности, **очень высокий риск кардиотоксичности** — наличие фактора (или факторов) очень высокого риска.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТП — трепетание предсердий, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

Литература/References

- Eschenhagen T, Forse T, Ewer M, et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2011;13(1):1-10. doi:10.1093/eurjhf/hfq213.
- Bedritsky SA, Larionova VB, Snegovoy AV. Clinical guidelines for cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted drugs. Moscow. 2014. p. 10. (In Russ.) Бедрицкий С.А., Ларионов В.Б., Снеговой А.В. Клинические рекомендации по кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Москва. 2014. с.1. <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/14.pdf>.
- Global WHO. Globocan 2020, all cancers [cited by 30 April, 2021]. Available from: gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf.
- Padegimas A, Clasen S, Ky B. Cardioprotective strategies to prevent breast cancer therapy-induced cardiotoxicity. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30:1:22-8. doi:10.1016/j.tcm.2019.01.006.
- Stiller CA. Global Burden Of Childhood Cancer: Growing, But Controllable. *The Lancet Oncology.* 2019;20(9):1184-5. doi:10.1016/s1470-2045(19)30163-9.
- Jemal A, Ward E, Thun M. Declining death rates reflect progress against cancer [serial online]. *PLoS One.* 2010;5:e9584. doi:10.1371/journal.pone.0009584.
- Howlander N, Ries LAG, Mariotto AB, et al. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102:1584-98. doi:10.1093/jnci/djq366.
- Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970–2002. *JAMA.* 2005;294:1255-9. doi:10.1001/jama.294.10.1255.
- Dent S, Liu P, Brezden-Masley C, Lenihan D. Cancer and Cardiovascular Disease: The Complex Labyrinth. *J Oncol.* 2015;2015:516450. doi:10.1155/2015/516450.
- Bodai BI, Tuso P. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 2015;19:48-79. doi:10.7812/TPP/14-241.
- Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:220-41. doi:10.3322/caac.21149.
- Chen J, Long JB, Hurria A, et al. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:2504-12. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.068.
- Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1293-305. doi:10.1093/jnci/djs317.
- Aleman BM, Moser EC, Nuver J, et al. Cardiovascular disease after cancer therapy. *EJC Suppl.* 2014;12:18-28. doi:10.1016/j.ejcsup.2014.03.002.
- Cardinale D, Lacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of Anthracyclines. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
- Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-induced heart disease: pathologic abnormalities and putative mechanisms. *Front Oncol.* 2015;5:39. doi:10.3389/fonc.2015.00039.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5-29. doi:10.3322/caac.21254.
- Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(9):547-58. doi:10.1038/nrcardio.2015.65. Erratum in: *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(11):620.
- Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, et al. Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children. The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer.* 1994;74:182-8.
- Hahn VS, Lenihan DJ, Ky B. Cancer therapy-induced cardiotoxicity: basic mechanisms and potential cardioprotective therapies. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(2):e000665. doi:10.1161/JAHA.113.000665.
- Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34:1102-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.
- Procter M, Suter TM, de Azambuja E, et al. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:3422-8. doi:10.1200/JCO.2009.26.0463.
- Pinder MC, Duan Z, Goodwin JS, et al. Congestive heart failure in older women treated with adjuvant anthracycline chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:3808-15.
- Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation.* 2004;109:3122-3131.
- Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al. Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2014;32:1218-27. doi:10.1200/JCO.2013.511055.
- Moses H3rd, Matheson DH, Cairns-Smith S, et al. The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA.* 2015;313:174-89. doi:10.1001/jama.2014.15939.
- Ferri N, Siegl P, Corsini A, et al. Drug attrition during pre-clinical and clinical development: understanding and managing drug-induced cardiotoxicity. *Pharmacol Ther.* 2013;138:470-84. doi:10.1016/j.pharmthera.2013.03.005.
- Brana I, Zamora T, Oristell G, Tabernero J. Side effects of medical cancer therapy. *Cardiotoxicity.* 2018;14:406. doi:10.1007/978-3-31970253-7-14.
- Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology.* 2020;17(8):474-502. doi:10.1038/s41569-020-0348-1.
- Araujo-Gutierrez R, Ibarra-Cortez SH, Estep JD, et al. Incidence and outcomes of cancer treatment-related cardiomyopathy among referrals for advanced heart failure. *Cardiooncology.* 2018;4:3. doi:10.1186/s40959-018-0029-y.
- Matyash MG, Kravchuk TL, Vysotskaya VV, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: mechanisms of development and clinical manifestations. *Siberian Journal of Oncology.* 2008;6:66-75. (In Russ.) Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В. и др. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления. *Сибирский онкологический журнал.* 2008;6:66-75.
- Zuppinge C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7:61-6. doi:10.1007/s12012-007-0016-2.
- Shuykova KW, Emelina EI, Gendlin GE, Storozhakov GI. Cardiotoxicity of modern chemotherapeutic drugs. *Atmosphere. Cardiology news.* 2012;3:9-19. (In Russ.) Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.И., Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов. *Атмосфера. Новости кардиологии.* 2012;3:9-19.
- Gendlin GE, Emelina EI, Nikitin IG, Vasyuk YA. Modern view on cardiotoxicity of chemotherapeutic in oncology including anthracyclines. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;3:145-54. (In Russ.) Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3:145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
- Yeh ET, Bickford CL. Cardiovascular complications of cancer therapy: incidence, pathogenesis, diagnosis, and management. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:2231-47. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.050.
- Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18:1639-42. doi:10.1038/nm.2919.
- Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev.* 2004;56(2):185-229. doi:10.1124/pr.56.2.6.
- Delemasure S, Vergely C, Zeller M, et al. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines: approche fondamentale des mécanismes mis en jeu; relations avec les données cliniques [Preventing the cardiotoxic effects of anthracyclins. From basic concepts to clinical data]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2006;55(2):104-12. French. doi:10.1016/j.ancard.2006.02.005.
- Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, Schlattner U. Alterations in myocardial energy metabolism induced by the anti-cancer drug doxorubicin. *C R Biol.* 2006;329(9):657-68. doi:10.1016/j.crv.2005.08.007.
- Jeyaseelan R, Poizat C, Wu HY, Kedes L. Molecular mechanisms of doxorubicin-induced cardiomyopathy. Selective suppression of Reiske iron-sulfur protein, ADP/ATP translocase, and phosphofructokinase genes is associated with ATP depletion in rat cardiomyocytes. *J Biol Chem.* 1997;272:5828-32.
- Pelican PC, Weisfeldt M, Jacobus WE et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity: functional, metabolic, and morphologic alterations in the isolated, perfused rat heart. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986;8:1058-66.
- Nicolay K, Aue WP, J. Seelig et al. Effects of the anti-cancer drug adriamycin on the energy metabolism of rat heart as measured by *in vivo* 31P NMR and implications for adriamycin-induced cardiotoxicity. *Biochim Biophys Acta.* 1987;929:5-13.
- Eidenschink AB, Schroter G, Muller-Wehrich S, Stern H. Myocardial high-energy phosphate metabolism is altered after treatment with anthracycline in childhood. *Cardiol Young.* 2000;10:610-7.
- Praet M, Ruyschaert JM. *In-vivo* and *in-vitro* mitochondrial membrane damages induced in mice by adriamycin and derivatives. *Biochim Biophys Acta.* 1993;1149:79-85.
- Muraoka S, Miura T. Inactivation of mitochondrial succinate dehydrogenase by adriamycin activated by horseradish peroxidase and hydrogen peroxide. *Chem Biol Interact.* 2003;145:67-75.
- Zhou S, Starkov A, Froberg MK, et al. Cumulative and irreversible cardiac mitochondrial dysfunction induced by doxorubicin. *Cancer Res.* 2001;61:771-7.
- Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble, J et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta.* 1994;1213:263-76.
- Bordonni A, Biagi P, Hrelia S. The impairment of essential fatty acid metabolism as a key factor in doxorubicin-induced damage in cultured rat cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1440:100-6.
- Hong, YM, Kim HS, Yoon HR. Serum lipid and fatty acid profiles in adriamycin-treated rats after administration of L-carnitine. *Pediatr Res.* 2002;51:249-55.
- Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, et al. Myocardial substrate utilization and left ventricular function in adriamycin cardiomyopathy. *J Nucl Med.* 1993;34:1529-35.
- Hrelia S, Fiorentin ID, Maraldi T, et al. Doxorubicin induces early lipid peroxidation associated with changes in glucose transport in cultured cardiomyocytes. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1567:150-6.
- Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, et al. Disorders of myocardial metabolism against the background of chemotherapeutic treatment, as well as the possibility of their correction. *CardioSomatics.* 2013;(4):20-4. (In Russ.) Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Нарушения метаболизма миокарда на фоне химиотерапевтического лечения, а также возможности их коррекции. *КардиоСоматика.* 2013;(4):20-4.

53. Tokarska-Schlattner M, Wallmann T, Schlattner U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol*. 2002;61:516-23.
54. Seliverstova DV, Evsina OV. Cardiotoxicity of chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016;15:50-7. (In Russ.) Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(1):50-7. doi:10.18087/rhj.2016.2115.
55. van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, Kremer LC. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD005006.
56. Wadugu B, Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H2139-H2147. doi:10.1152/ajpheart.00063.2012.
57. de Korte MA, de Vries EG, Lub-de Hooge MN, et al. 111Indium-trastuzumab visualises myocardial human epidermal growth factor receptor 2 expression shortly after anthracycline treatment but not during heart failure: a clue to uncover the mechanisms of trastuzumab-related cardiotoxicity. *Eur J Cancer*. 2007;43:2046-51. doi:10.1016/j.ejca.2007.06.024.
58. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3859-65. doi:10.1200/JCO.2006.09.1611.
59. Herrmann J. Tyrosine kinase inhibitors and vascular toxicity: impetus for a classification system? *Curr Oncol Rep*. 2016;18:33. doi:10.1007/s11912-016-0514-0.
60. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2039-49. doi:10.1056/NEJMr0706596.
61. Nazer B, Humphreys BD, Moslehi J. Effects of novel angiogenesis inhibitors for the treatment of cancer on the cardiovascular system. *Circulation*. 2011;124(15):1687-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.992230.
62. Hayman SR, Leung N, Grande JP, Garovic VD. VEGF inhibition, hypertension and renal toxicity. *Curr Oncol Rep*. 2012;14(4):285-94.
63. Kappers MN, van Esch JH, Sluiter W, et al. Hypertension induced by the tyrosine kinase inhibitor sunitinib is associated with increased circulating endothelin-1 levels. *Hypertension*. 2010;56(4):675-81. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.149690.
64. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015;65(6):1316-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05267.
65. Mourad JJ, des Guez G, Debbabi H, Levy BI. Blood pressure rise following angiogenesis inhibition by bevacizumab. A crucial role for microcirculation. *Ann Oncol*. 2008;19(5):927-34. doi:10.1093/annonc/mdm550.
66. Steeghs N, Gelderblom H, Roodt JO, et al. Hypertension and rarefaction during treatment with telatinib, a small molecule angiogenesis inhibitor. *Clin Cancer Res*. 2008;14(11):3470-6. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-0505.
67. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, et al. Recent advances hypertension and cardiovascular toxicities with vascular endothelial growth factor inhibition. *Hypertension*. 2017;70(2):220-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08856.
68. Force T, Krause DS, Van Etten RA. Molecular mechanisms of cardiotoxicity of tyrosine kinase inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007;7:332-44. doi:10.1038/nrc2106.
69. Garcia-Alvarez A, Garcia-Albeniz X, Esteve J, et al. Cardiotoxicity of tyrosine-kinase-targeting drugs. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2010;8:11-21. doi:10.2174/187152510790796192.
70. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet*. 2007;370:2011-9. doi:10.1016/S0140-6736(07)61865-0.
71. Tajik R, Saadat H, Taherkhani M. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries. *Am Heart Hosp J*. 2010;8:2E111-2. doi:10.15420/ahhj.2010.8.2.111.
72. Jones RL, Ewer MS. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:1249-69. doi:10.1586/14737140.6.9.1249.
73. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC position paper on cancer treatment and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines. *European Heart Journal*. 2016;37:2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
74. Jones RL, Swanton C, Ewer MS. Anthracycline cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf*. 2006;5(6):791-809. doi:10.1517/14740338.5.6.791.
75. Kazyulin AN, Velsher LZ, Koroleva IA, Kucheryav YuA. Cardiotoxicity during chemotherapy of oncological diseases. *Critical condition medicine*. 2010;1:62-70. (In Russ.) Казюлин А.Н., Вельшер Л.З., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. Кардиотоксичность при проведении химиотерапии онкологических заболеваний. *Медицина критических состояний*. 2010;1:62-70.
76. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-79. doi:10.1002/oncr.11407.
77. Curigliano G, Lenihan D, Fraley M, et al. Management of cardiac diseases in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
78. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med*. 1982;96:133-9.
79. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:3700-4.
80. Mercurio G, Cadeddu C, Piras A, et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers. *Oncologist*. 2007;12:1124-33. doi:10.1634/theoncologist.12.9.1124.
81. Jones LW, Haykowsky MJ, Swartz JJ, et al. Early breast cancer: therapy and cardiovascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1435-41. doi:10.1016/j.jacc.2007.06.037.
82. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Subclinical late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. *J Clin Oncol*. 2004;22:1864-71.
83. Fumoleau P, Roche H, Kerbrat P, et al. Long-term cardiac toxicity after adjuvant epirubicin-based chemotherapy in early breast cancer: French Adjuvant Study Group results. *Ann Oncol*. 2006;17:85-92. doi:10.1093/annonc/mdj034.
84. Larsen CM, Mulvagh SL. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Res Prat*. 2017;4:1:33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
85. Lyon A, Dent S, Starway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-60. doi:10.1002/ehfj.1920.
86. Eckel RH, Jakicic JMA, Jesus JM, et al. 2013AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;129(25Suppl2):S76-99. doi:10.1161/01.cir.0000437740.48606.dl.
87. Plana J, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal*. 2014;35(10):1063-93. doi:10.1093/ehjci/jeu192.
88. Murbraech K, Wethal T, Smeland KB, et al. Valvular Dysfunction in Lymphoma Survivors Treated With Autologous Stem Cell Transplantation: A National Cross-Sectional Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9:230-9. doi:10.1016/j.jcmg.2015.06.028.
89. Epirubicin Hydrochloride for Injection [package insert]. Mayne Pharma Limited Mulgrave, VIC 3170, Australia. 2006.
90. Cyclophosphamide [package insert]. Baxter Healthcare Corporation Deerfield, IL 60015 USA. 2013.
91. Quezado ZM, Wilson WH, Cunnion RE, et al. High-dose ifosfamide is associated with severe, reversible cardiac dysfunction. *Ann Intern Med*. 1993;118:31-6.
92. Pai VB, Nahata MC. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22:263-30.
93. Czykowski PM, Moore MJ, Tannock IF. High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy. *J Urol*. 1998;160:2021-4.
94. Yanamandra U, Gupta S, Khadwal A, Malhotra P. Melphalan-induced cardiotoxicity: ventricular arrhythmias. *BMJ Case Rep*. 2016;2016:bcr2016218652. doi:10.1136/bcr-2016-218652.
95. Meyer CC, Calis KA, Burke LB, et al. Symptomatic cardiotoxicity associated with 5-fluorouracil. *Pharmacotherapy*. 1997;17:729-36.
96. Sasson Z, Morgan CD, Wang B, et al. 5-Fluorouracil related toxic myocarditis: case reports and pathological confirmation. *Can J Cardiol*. 1994;10:861-4.
97. Killu A, Madhavan M, Prasad K, Prasad A. 5-fluorouracil induced pericarditis. *BMJ Case Rep*. 2011;2011:bcr0220113883. doi:10.1136/bcr.02.2011.3883.
98. Van Cutsem E, Hoff PM, Blum JL, et al. Incidence of cardiotoxicity with the oral fluoropyrimidine capecitabine is typical of that reported with 5-fluorouracil. *Ann Oncol*. 2002;13:484-5.
99. Hussein MA, Gundacker H, Head DR, et al. Cyclophosphamide followed by fludarabine for untreated chronic lymphocytic leukemia: a phase II SWOG TRIAL 9706. *Leukemia*. 2005;19:1880-6.
100. Decitabine (Dacogen) [package insert]. MGI PHARMA, INC., Bloomington, MN 55437. 2006.
101. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2302-13. doi:10.1056/NEJMoa043681.
102. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol*. 1991;9:1704-12.
103. Arbuck SG, Strauss H, Rowinsky E, et al. A reassessment of cardiac toxicity associated with Taxol. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 1993;(15):117-30.
104. Subar M, Muggia FM. Apparent myocardial ischemia associated with vinblastine administration. *Cancer Treat Rep*. 1986;70:690-1.
105. Vinblastine [package insert]. Bedford Laboratories, Bedford, Ohio 44146. 2012.
106. Rituximab [package insert]. Genentech, Inc. A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2010.
107. Ofatumumab (Arzerra) [package insert]. GlaxoSmithKline Research Triangle Park, NC 27709. 2009.

108. Alemtuzumab (Campath) [package insert]. Millennium and ILEX Partners, LP Cambridge, MA 02142. 2001.
109. Chen MH, Kerkela R, Force T. Mechanisms of cardiac dysfunction associated with tyrosine kinase inhibitor cancer therapeutics. *Circulation*. 2008;118(1):84-95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.776831.
110. Li W, Croce K, Steensma DP, et al. Vascular and Metabolic Implications of Novel Targeted Cancer Therapies: Focus on Kinase Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(10):1160-78. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.025.
111. Pertuzumab (Perjeta) [package insert]. Genentech, Inc. A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2012.
112. Trastuzumab (Herceptin) [package insert]. Genentech, Inc. 1 DNA Way, South San Francisco, CA. 2010.
113. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344:783-92.
114. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2012;367(18):1694-703. doi:10.1056/NEJMoa1210093.
115. Bronte E, Bronte G, Novo G et al. What links BRAF to the heart function? New insights from the cardiotoxicity of BRAF inhibitors in cancer treatment. *Oncotarget*. 2015;6(34):35589-601. doi:10.18632/oncotarget.5853.
116. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine Kinase Inhibitor-Associated Cardiovascular Toxicity in Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4210-8. doi:10.1200/JCO.2015.62.4718.
117. Perez EA, Koehler M, Byrne J, et al. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83(6):679-86. doi:10.4065/83.6.679.
118. Battisti NML, Tong D, Ring A, Smith I. Long-term outcome with targeted therapy in advanced/metastatic HER2-positive breast cancer: The Royal Marsden experience. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;178(2):401-8. doi:10.1007/s10549-019-05406-6.
119. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;22;369(8):722-31. doi:10.1056/NEJMoa1303989.
120. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1783-96. doi:10.1056/NEJMoa1306494.
121. Sudasena D, Balanescu DV, Donisan T, et al. Fulminant Vascular and Cardiac Toxicity Associated with Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib. *Cardiovasc Toxicol*. 2019;19(4):382-7. doi:10.1007/s12012-018-9499-2.
122. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *Future Oncol*. 2014;10(12):1981-92. doi:10.2217/fon.14.42.
123. Pantaleo MA, Mandrioli A, Saponara M, et al. Development of coronary artery stenosis in a patient with metastatic renal cell carcinoma treated with sorafenib. *BMC Cancer*. 2012;12:231. doi:10.1186/1471-2407-12-231.
124. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2012;367(2):107-14. doi:10.1056/NEJMoa1203421.
125. Axitinib (Inlyta) [package insert]. Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc, New York, NY 10017, USA. 2012.
126. Nilotinib (Tasigna) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2010.
127. Ibrutinib (Ibruvica) [package insert]. Pharmacyclis, Inc. Sunnyvale, CA USA 94085, 2015.
128. Ganatra S, Majithia A, Shah S. Challenges in ibrutinib associated atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2017;11:2308.
129. Santoni M, Guerra F, Conti A, et al. Incidence and risk of cardiotoxicity in cancer patients treated with targeted therapies. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:123-31. doi:10.1016/j.ctrv.2017.07.006.
130. Regorafenib (Stivarga) [package insert]. Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., Wayne, NJ 07470, USA. 2012.
131. Imatinib [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2001.
132. Ziv-aflibercept (Zaltrap) [package insert]. Sanofi-aventis U.S. LLC, Bridgewater, NJ 08807, USA. 2012.
133. Cabozantinib (Cambometyx) [package insert]. Exelixis, Inc. South San Francisco, CA 94080 USA. 2016.
134. Mak IT, Kramer JH, Chmielinska JJ, et al. EGFR-TKI, erlotinib, causes hypomagnesemia, oxidative stress, and cardiac dysfunction: attenuation by NK-1 receptor blockade. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2015;65:54-61. doi:10.1097/FJC.0000000000000163.
135. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007;25:1960-6. doi:10.1200/JCO.2006.07.9525.
136. Erlotinib (Tarceva) [package insert]. OSI Pharmaceuticals Inc., Melville, NY 11747, USA. 2010.
137. Tang XM, Chen H, Liu Y et al. The cardiotoxicity of cetuximab as single therapy in Chinese chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer patients. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e5946. doi:10.1097/MD.0000000000005946.
138. Ceritinib (Zykadia) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2017.
139. Crizotinib (Xalkori) [package insert]. Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc, New York, NY 10017, USA 2012.
140. Vemurafenib (Zelboraf) [package insert]. Genentech USA, Inc., A Member of the Roche Group, 1 DNA Way, South San Francisco, CA 94080, USA. 2016.
141. Bortezomib (Kalkori) [package insert]. Pfizer Labs, Division of Pfizer Inc, New York, NY 10017, USA 2012.
142. Mahmood SS, Fradely MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(16):1755-64. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.037.
143. Ganatra S, Neilan TG. Immune Checkpoint Inhibitor Associated Myocarditis. *Oncologist*. 2018 Aug;23(8):879-86. doi:10.1634/theoncologist.2018-0130.
144. Bortezomib [package insert]. Millennium Pharmaceuticals Inc., 40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, USA. 2014.
145. Zangari M, Fink L, Zhan F, Tricot G. Low venous thromboembolic risk with bortezomib in multiple myeloma and potential protective effect with thalidomide/lenalidomide-based therapy: review of data from phase 3 trials and studies of novel combination regimens. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11:228-36. doi:10.1016/j.clml.2011.03.006.
146. Siegel D, Martin T, Nooka A et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica*. 2013;98:1753-61. doi:10.3324/haematol.2013.089334.
147. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372:142-52. doi:10.1056/NEJMoa1411321.
148. Everolimus [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA 2010.
149. Temsirolimus (Torisel) [package insert]. Wyeth Pharmaceuticals Inc, Philadelphia, PA 19101, USA. 2015.
150. Lenalidomide (Revlimid) [package insert]. Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, USA. 2017.
151. Thalidomide [package insert]. In. Summit, NJ 07901, USA: Celgene Corporation 2014.
152. Pomalidomide [package insert]. Celgene Corporation, Summit, NJ 07901, USA. 2013.
153. Mann BS, Johnson JR, Cohen MH et al. FDA approval summary: vorinostat for treatment of advanced primary cutaneous T-cell lymphoma. *Oncologist*. 2007;12:1247-52. doi:10.1634/theoncologist.12-10-1247.
154. Belinostat (Beleodaq) [package insert]. Spectrum Pharmaceuticals, Inc., Irvine, CA 92618, USA. 2014.
155. Tamoxifen [package insert]. In. Wilmington, Delaware 19850, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2004.
156. Toremifene [package insert]. In. Memphis, TN 38103, USA: GTx, Inc. 2011.
157. Anastrozole (Arimidex) [package insert]. In. Wilmington, DE 19850, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2009.
158. Letrozole (femara) [package insert]. In. East Hanover, New Jersey, 07936, USA: Novartis Pharmaceuticals Corporation 2014.
159. Exemestane (Aromasin) [package insert]. In. NY 10017, USA: Pharmacia & Upjohn Co., Division of Pfizer Inc, NY 2011.
160. Goserelin (Zoladex) [package insert]. In. Wilmington, DE 19850, USA: AstraZeneca Pharmaceuticals LP 2015.
161. Leuprolide (Lupron) [package insert]. In. North Chicago, IL 60064, USA: AbbVie Inc. 2014.
162. Flutamide [package insert]. Schering Corp., Kenilworth, NJ 07033, USA. 2001.
163. Bicalutamide [package insert]. AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850, USA. 2015.
164. Nilutamide [package insert]. ANI Pharmaceuticals, Inc., Baudette, MN 56623, USA. 2015.
165. Tisagenlecleumab (Kymriah) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2017.
166. Axicabtagene ciloleumab (Yescarta) [package insert]. Kite Pharma, Inc., Santa Monica, CA 90404, USA. 2017.
167. Ribociclib (Kisqali) [package insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 07936, USA. 2017.
168. Didagelos M, Boutis A, Diamantopoulos N, et al. Bleomycin cardiotoxicity during chemotherapy for an ovarian germ cell tumor. *Hippokratia*. 2013;17:187-8.
169. Vogelzang NJ, Frenning DH, Kennedy BJ. Coronary artery disease after treatment with bleomycin and vinblastine. *Cancer Treat Rep*. 1980;64:1159-60.
170. Simbre IV, Adams MJ, Deshpande S, et al. Cardiomyopathy Caused by Antineoplastic Therapies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2001;3:93-505.
171. Kathirgamanathan K, Angaran P, Lazo-Langner A, Gula LJ. Cardiac conduction block at multiple levels caused by arsenic trioxide therapy. *Can J Cardiol*. 2013;29:130.e5-6. doi:10.1016/j.cjca.2012.04.004.
172. Popat S, Smith IE. Therapy insight: anthracyclines and trastuzumab-the optimal management of cardiotoxic side effects. *Nat.Clin.Prac. Oncol*. 2008;5:6,324-35. doi:10.1038/npcnc.1090.
173. McGowan JV, Chung R, Mauluk A, et al. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. doi:10.1007/s10557-16-6711-0.

174. Mousavi N, Tan TC, Ali M, et al. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):977-84. doi:10.1093/ehjci/jev113.
175. Fei HW, Ali MT, Tan TC, et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*. 2016;33(4):519-26. doi:10.1111/echo.13168.
176. Vasyuk YuA, Yushchuk EN, Nesvetov VV. Cardioncology: a new challenge of our time. Cardiovascular complications of antitumor treatment. M.: Klinmedconsulting; 2019. p. 100. (In Russ.) Васьук Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардионкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. М.: Клиникоконсалтинг; 2019. с. 100.
177. Lange SA, Jung J, Jaeck A, et al. Subclinical Myocardial Impairment Occurred in Septal and Anterior LV Wall Segments After Anthracycline Embedded Chemotherapy and did not Worsen During Adjuvant Trastuzumab Treatment in Breast Cancer Patients. *Cardiovasc Toxicol*. 2016;16(2):193-206. doi:10.1007/s12012-015-9328-9.
178. Boyd A, Stoodley P, Richards D, et al. Anthracyclines induce early changes in left ventricular systolic and diastolic function: A single centre study. *PLoS One*. 2017;13:12(4):e0175544. doi:10.1371/journal.pone.0175544.
179. Ho E, Brown A, Barrett P, et al. Subclinical anthracycline and trastuzumab-induced cardiotoxicity in the long-term follow-up of asymptomatic breast cancer survivors: a speckle tracking echocardiographic study. *Heart*. 2010;96(9):701-7. doi:10.1136/hrt.2009.173997.
180. Serrano JM, González I, Del Castillo S, et al. Diastolic Dysfunction Following Anthracycline-Based Chemotherapy in Breast Cancer Patients: Incidence and Predictors. *Oncologist*. 2015;20(8):864-72. doi:10.1634/theoncologist.2014-0500.
181. Yu AF, Ho AY, Braunstein LZ, et al. Assessment of Early Radiation-Induced Changes in Left Ventricular Function by Myocardial Strain Imaging After Breast Radiation Therapy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(4):521-8. doi:10.1016/j.echo.2018.12.009.
182. Welscher LZ, Kazyulin AN, Koroleva AN. Cardiotoxicity in breast cancer chemotherapy according to the data of a retrospective multicenter "case-control" study. *Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov*. 2010;169(4):17-21. (In Russ.) Вельшер Л.З., Казюлин А.Н., Королева А.Н. Кардиотоксичность при химиотерапии рака молочной железы по данным ретроспективного мультицентрового "случай-контроль" исследования. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2010;169(4):17-21.
183. Song L, Brezden-Masley C, Ramanan V, et al. Serial Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function by Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients with Early Stage Breast Cancer on Trastuzumab. *Am J Cardiol*. 2019;1:123(7):1173-9. doi:10.1016/j.amjcard.2018.12.046.
184. Lancellotti PN, Komo VT, Badano LP, et al. 2013 Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9):1013-32. doi:10.1016/j.echo.2013.07.005. Erratum in: *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(11):1305.
185. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:213-20. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.095.
186. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, et al. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. *J Clin Oncol*. 1984;2(2):112-7. doi:10.1200/JCO.1984.2.2.112.
187. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, et al. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738-44.
188. Takigiku K, Takeuchi M, Izumi C, et al. JUSTICE investigators. Normal range of left ventricular 2-dimensional strain: Japanese Ultrasound Speckle Tracking of the Left Ventricle (JUSTICE) study. *Circ J*. 2012;76(11):2623-32. doi:10.1253/circj.cj-12-0264.
189. Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26:493-8. doi:10.1016/j.echo.2013.02.008.
190. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
191. Australian Government, National Health and Medical Research Council, Department of Industry. Tasmanian Study of Echocardiographic detection of Left ventricular dysfunction (TAS-ELF). Available from: www.australianclinicaltrials.gov.au/node/1716.
192. Nabati M, Janbabai G, Esmailian J, Yazdani J. Effect of Rosuvastatin in Preventing Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in Women With Breast Cancer: A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019;24(3):233-41. doi:10.1177/1074248418821721.
193. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol*. 2011;107:1375-80. doi:10.1016/j.amjcard.2011.01.006.
194. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of Echocardiography and Biomarkers for the Extended Prediction of Cardiotoxicity in Patients treated with Anthracyclines, Taxanes and Trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.973321.
195. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G, et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J*. 2010;160(3):487.e1-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.05.037.
196. Berk BC, Fujiwara K, Lehoux S. ECM remodeling in hypertensive heart disease. *J Clin Invest*. 2007;117(3):568-75. doi:10.1172/JCI31044.
197. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Echocardiography Study Group of the Italian Society of Cardiology. Speckle-tracking echocardiography: A new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med*. 2011;30:71-83. doi:10.7863/jum.2011.30.171.
198. Tian M, Nishijima Y, Asp ML, et al. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice. *Int J Oncol*. 2010;37:347-53. doi:10.3892/ijo.00000683.
199. Negishi K, Negishi T, Haluska BA, et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(3):324-31. doi:10.1093/ehjci/et159.
200. Stoodley PW, Richards DA, Hui R, et al. Two dimensional myocardial strain imaging detects changes in left ventricular systolic function immediately after anthracycline chemotherapy. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(12):945-52. doi:10.1093/ejehocardi/er187.
201. Song FY, Shi J, Guo Y, et al. Assessment of biventricular systolic strain derived from the two-dimensional and three-dimensional speckle tracking echocardiography in lymphoma patients after anthracycline therapy. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(6):857-68. doi:10.1007/s10554-017-1082-6.
202. Florescu M, Magda LS, Enescu OA, et al. Early detection of epirubicin-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(1):83-92. doi:10.1016/j.echo.2013.10.008.
203. Motoki H, Koyama J, Nakazawa H, et al. Torsion analysis in the early detection of anthracycline-mediated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):95-103. doi:10.1093/ejehocardi/er172.
204. Mornoş C, Manolis AJ, Cozma D, et al. The value of left ventricular global longitudinal strain assessed by three-dimensional strain imaging in the early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity. *Hellenic J Cardiol*. 2014;55(3):235-44.
205. Li VW, Liu AP, So EK, et al. Two- and three-dimensional myocardial strain imaging in the interrogation of sex differences in cardiac mechanics of long-term survivors of childhood cancers. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):999-1007. doi:10.1007/s10554-019-01573-1.
206. Erven K, Florian A, Slagmolen P, et al. Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(5):1172-8. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.09.022.
207. Tuohinen SS, Skyttä T, Poutanen T, et al. Radiotherapy-induced global and regional differences in early-stage left-sided versus right-sided breast cancer patients: speckle tracking echocardiography study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(4):463-72. doi:10.1007/s10554-016-1021-y.
208. Cuppone F, Bria E, Verma S, et al. Do adjuvant aromatase inhibitors increase the cardiovascular risk in postmenopausal women with early breast cancer? Meta-analysis of randomized trials. *Cancer*. 2008;112:260-72.
209. de Geus-Oei L-F, Mavinkurve-Groothuis AMC, Belleners L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011;52(4):560-71. doi:10.2967/jnumed.110.082784.
210. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(7):772-84. doi:10.1016/j.jcmg.2013.02.007.
211. Panjath GS, Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2006;13(3):415-26.
212. Wakasugi S, Fischman AJ, Babich JW, et al. Metaiodobenzylguanidine: evaluation of its potential as a tracer for monitoring doxorubicin cardiomyopathy. *J Nucl Med*. 1993;34(8):1283-6.
213. Jeon TJ, Lee JD, Ha JW, et al. Evaluation of cardiac adrenergic neuronal damage in rats with doxorubicin-induced cardiomyopathy using iodine-131 MIBG autoradiography and PGP 9.5 immunohistochemistry. *Eur J Nucl Med*. 2000;27(6):686-93.
214. Niitsu N, Yamazaki J, Umeda M. Clinical usefulness of 123I-BMIPP (beta-methyl iodophenyl pentadecanoic acid) myocardial SPECT in patients with hematological malignancies with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1996;23(13):1793-7.
215. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2004;6:727-65.
216. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:837-48. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.003.
217. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(6):1080-91. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000899.
218. Wassmuth R, Lentzsch S, Erdbruegger U, et al. Subclinical cardiotoxic effects of anthracyclines as assessed by magnetic resonance imaging — a pilot study. *The American Heart Journal*. 2001;141(6):1007-13.

219. Fallah-Rad N, Lytwyn M, Fang T, et al. Delayed contrast enhancement cardiac magnetic resonance imaging in trastuzumab induced cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2008;10(8):729-40. doi:10.1186/1532-429X-10-5.
220. Drafts BC, Twomley KM, D'Agostino RJr, et al. Low to moderate dose anthracycline-based chemotherapy is associated with early noninvasive imaging evidence of subclinical cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2013;6(8):877-85. doi:10.1016/j.jcmg.2012.11.017.
221. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(23):2876-84. doi:10.1200/JCO.2011.40.3584.
222. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, et al. Prognostic value of troponin I in cardiac risk stratification of cancer patients undergoing high-dose chemotherapy. *Circulation*. 2004;109:2749-54. doi:10.1161/01.CIR.0000130926.51766.CC.
223. Cardinale D, Caruso V, Cipolla CM. The breast cancer patient in the cardiooncology unit. *Review. J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 35):S4306-S4322. doi:10.21037/jtd.2018.10.06.
224. Ky B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increases in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(8):809. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.061.
225. Liu FT Hsu DK, Zuberi RI, et al. Expression and function of galectin-3, a beta-galactoside-binding lectin, in human monocytes and macrophages. *Am J Pathol*. 1995;147(4):1016-28.
226. Henderson NC, Sethi T. The regulation of inflammation by galectin-3. *Immunol Rev*. 2009;230(1):160-71. doi:10.1111/j.1600-065X.2009.00794.x.
227. Carrasco-Sanchez FJ, Aramburu-Bodas O, Salamanca-Bautista P, et al. Predictive value of serum galectin-3 levels in patients with acute heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):177-82. doi:10.1016/j.ijcard.2013.08.081.
228. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase: friend and foe. *J Leukoc Biol*. 2005;77(5):598-625. doi:10.1189/jlb.1204697.
229. Baldus S, Heitzer T, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase enhances nitric oxide catabolism during myocardial ischemia and reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:902-11. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2004.06.003.
230. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994;94(1):437-44.
231. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;52(18):1458-65. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.042.
232. Shah RV, Januzzi JL Jr. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2010;7(1):9-14. doi:10.1007/s11897-010-0005-9.
233. Chazova IE, Vitsenya MV, Ageev FT, et al. Cardiovascular complications of antitumor therapy. Moscow, M. Garant, 2019. p. 225. (In Russ.) Чазова И.Е., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. и др. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии. Москва, М. Гарант, 2019. с. 225.
234. Pacciari MA, Barbieri B, Colombo T, et al. Distribution and antitumor activity of adriamycin given in a high-dose and a repeated low-dose schedule to mice. *Cancer Treat Rep*. 1978;62:791-800.
235. Scott JM, Khacoo A, Mackey JR, et al. Modulation of anthracycline-induced cardiotoxicity by aerobic exercise in breast cancer: current evidence and underlying mechanisms. *Circulation*. 2011;124:642-50. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.021774.
236. Kalam K, Marwick TH. Role cardioprotective therapy or prevention of cardiotoxicity with chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:2900-9. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.030.
237. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement and dextrazoxan. Jul 20, 2011. Available at: <http://www.fda/Drugs/DrugSafety/ucm263729.htm>
238. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin SP, et al. Topoisomerase II β mediated DNA Double-strand breaks: Implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dextrazoxane. *Cancer Res*. 2007;67:8839-46. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-1649.
239. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-Induced cardiotoxicity challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:938-45. doi:10.1016/j.jacc.2014.06.1167.
240. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC et al. Cardioprotection with dextrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:1318-32.
241. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, et al. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2016;139:212-19. doi:10.1002/ijc.30062.
242. Asanuma H, Minamoto T, Sanada S, et al. Beta-adrenoreceptor blocker carvedilol provides cardioprotection via an adenosine-dependent mechanism in ischemic canine hearts. *Circulation*. 2004;109:2773-9. doi:10.1161/01.CIR.0000130917.12959.04.
243. Kim AM, Tilley DG, Chen J, et al. Beta-blocker alprenolol and carvedilol stimulate beta-arrestine-mediated EGFR transactivation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:1455-60. doi:10.1073/pnas.0804745105.
244. Oliveria PJ, Bjork JA, Santos MS, et al. Carvedilol-mediated antioxidant protection against doxorubicin-induced cardiac mitochondrial toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2004;200:159-68. doi:10.1016/j.taap.2004.04.005.
245. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2258-62. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.052.
246. El-Shitany NA, Tolba OA, El-Shanshory MR, El-Hawary EE. Protective effect of carvedilol on adriamycin-induced left ventricular dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Card Fail*. 2012;18(8):607-13. doi:10.1016/j.cardfail.2012.06.416.
247. Avila VS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, et al. Carvedilol for prevention of chemotherapy-related cardiotoxicity: The CECCY trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:2281-90. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.049.
248. Kaya MG, Ozkan M, Gunebakmaz O, et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study. *Int J Cardiol*. 2013;167:2306-10. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
249. Georgakopoulos P, Roussou P, Matsakas E, et al. Cardioprotective effects of metoprolol and enalapril in doxorubicin-treated lymphoma patients: a prospective, parallel-group, randomized controlled study with 36-month follow-up. *Am J Hematol*. 2010;85:894-6. doi:10.1002/ajh.21840.
250. Gulaty G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): 2x2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37:1671-80. doi:10.1093/eurheartj/ehw022.
251. Choe JY, Combs AB, Folkers K. Potentiation of the toxicity of adriamycin by propranolol. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1978;21:577-80.
252. Abd El-Aziz MA, Othman AI, Amer M, et al. Potential protective role of angiotensin-converting enzyme inhibitor captopril and enalapril against adriamycin-induced acute cardiac and hepatic toxicity in rats. *J Appl Toxicol*. 2001;21:469-743. doi:10.1002/jat.782.
253. Okumura K, Jin D, Takai S, Miyazaki M. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in adriamycin-induced cardiomyopathy in hamsters. *Jpn J Pharmacol*. 2002;88(2):183-8. doi:10.1254/jjp.88.183.
254. Hiona A, Lee AS, Nagendran J, et al. Pretreatment with angiotensin-converting enzyme inhibitor improves doxorubicin-induced cardiomyopathy via preservation of mitochondrial function. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:396-403.e3. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.07.097.
255. Lemmens K, Segers VF, Demolder M, et al. Role of neuregulin-1/ ErbB2 signaling in endothelium-cardiomyocyte cross-talk. *Biol Chem*. 2006;281:19469-77. doi:10.1074/jbc.M600399200.
256. Cernecka H, Ochodnicka-Mackovicova K, Kucerova D, et al. Enalapril increases PPAR β /delta expression, without influence on PPAR α and PPAR γ , and modulate cardiac function in sud-acute model of daunorubicin-induced cardiomyopathy. *Eur J Pharmacol*. 2013;714:472-7. doi:10.1016/j.ejphar.2013.06.040.
257. Tokudome T, Mizushige K, Noma T, et al. Prevention of doxorubicin (Adriamycin)-induced cardiomyopathy by simultaneous administration of angiotensin-converting enzyme inhibition assessed by acoustic densitometry. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2000;36:361-8. doi:10.1097/00005344-200009000-00012.
258. Boucek RJ Jr, Steele A, Miracle A, Atkinson J. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor on delayed-onset doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2003;3(4):319-29. doi:10.1385/ct.3:4:319.
259. Subissi A, Evangelista, Giachetti A. Preclinical profile of zofenopril: an angiotensin converting enzyme inhibitor with peculiar cardioprotective properties. *Cardiovasc. Drug Rev*. 1999;2:115-33.
260. Chopra M, Beswick H, Clapperton M, et al. Antioxidant effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors: free radical and oxidant scavenging are sulphhydryl dependent, but lipid peroxidation is inhibited by both sulphhydryl- and nonsulphhydryl-containing ACE inhibitors. *J Cardiovasc. Pharmacol*. 1992;19:330-40.
261. Napoli C, Cicala C, D'Armiento FP, et al. Beneficial effects of ACE-inhibition with zofenopril on plaque formation and low-density lipoprotein oxidation in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Gen. Pharmacol*. 1999;33:467-77.
262. Mak IT, Freedman AM, Dickens BF, Weglicki WB. Protective effects of sulphhydryl-containing enzyme inhibitors against free radical injury in endothelial cells. *Biochem. Pharmacol*. 1990;40:2169-75.
263. Li T, Danelisen I, Bello-Klein A, Singal PK. Effects of probucol on changes of antioxidant enzymes in adriamycin-induced cardiomyopathy in rats. *Cardiovasc. Res*. 2000;46:523-30. doi:10.1016/s0008-6363(00)00039-0.
264. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2355-62. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.072.
265. Akpek M, Ozdogru I, Sahin O, et al. Protective effects of spironolactone against anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2015;17:81-9. doi:10.1002/ehf.196.
266. Seicean S, Seicean A, Plana JC, et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patient with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observation clinical cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2384-90. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.067.
267. Acar Z, Kale A, Turgut M, et al. Efficiency of atorvastatin in the protection of anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:988-9. doi:10.1016/j.jacc.2011.05.025.

268. Chotenimitkhun R, D'Agostino R, Lawrence JA, et al. Chronic statin administration may attenuate early anthracycline-associated declines in left ventricular ejection function. *Can J Cardiol*. 2015;31:302-7. doi:10.1016/j.cjca.2014.11.020.
269. Colak MC, Parlakpinar H, Tasdemir S, et al. Therapeutic effects of ivabradine on hemodynamic parameters and cardiotoxicity induced by doxorubicin treatment in rat. *Hum Exp Toxicol*. 2012;31(9):945-54. doi:10.1177/0960327112438288.
270. Reshina IV, Kalyagin AN, Sereda NN. The use of ivabradine for the purpose of relieving cardiotoxic effects in patients with oncological diseases receiving polychemotherapy. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):110-3. (In Russ.) Решина И.В., Калягин А.Н., Середина Н.Н. Применение ивабрадина с целью купирования кардиотоксических эффектов у больных онкологическими заболеваниями, получающих полихимиотерапию. *Consilium Medicum*. 2010;12(5):110-3.
271. Vasyuk YuA, Nesvetov VV, Shkolnik EL, et al. Possibilities of selective inhibitor of ion f-channels of the sinus node ivabradine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity in breast cancer patients. *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2017;13(2):184-90. (In Russ.) Васюк Ю.А., Несветов В.В., Школьник Е.Л. и др. Возможности селективного ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадина в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(2):184-90.
272. Amal Mohamed Moustafa Y, Shalahy Amany Abd Elrahman M. Impact of trimetazidine on doxorubicin induced acute cardiotoxicity in mice: a biochemical and electron microscopic study. *Egyptian J Histology*. 2006; 29(1):125-36.
273. Tallarico D, Rizzo V, Di Maio F. Myocardial cytoprotection by trimetazidine against anthracycline-induced cardiotoxicity in anticancer chemotherapy. *Angiology*. 2003;54(2):219-27. doi:10.1177/000331970305400212.
274. Vasyuk YuA, Shkolnik EL, Nesvetov VV, et al. Cardioncology: modern aspects of prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Kardiologiya*. 2016;56(12):72-9. (In Russ.) Васюк Ю.А., Школьник Е.Л., Несветов В.В. и др. Кардионкология: современные аспекты профилактики антрациклиновой кардиотоксичности. *Кардиология*. 2016;56(12):72-9.
275. Pascale C, Fornengo P, Epifani G, et al. Cardioprotection of trimetazidine and anthracycline-induced acute cardiotoxic effects. *Lancet*. 2002;359:1153-4. doi:10.1016/S0140-6736(02)08135-7.
276. Kalinkina NV. The effect of trimetazidine on pain-free myocardial ischemia and diastolic function of the left ventricle in patients receiving anthracycline antibiotics. *Bulletin of Emergency and Restorative Medicine*. 2006;2:195-8. (In Russ.) Калинкина Н.В. Влияние триметазидина на безболевою ишемию миокарда и диастолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. 2006;2:195-8.
277. Vatutin NT, Kalinkina NV, Rijok VV, Stolika OI. The effect of trimetazidine on heart rate variability and systolic function of the left ventricle in patients receiving anthracycline antibiotics. *Blood circulation, hemostasis*. 2005;3-4:141-5. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Риджок В.В., Столика О.И. Влияние триметазидина на вариабельность сердечного ритма и систолическую функцию левого желудочка у пациентов, получающих антрациклиновые антибиотики. *Кровообращение, гемостаз*. 2005;3-4:141-5.
278. Tase AG, Man MG, Tase A, Savoiu G. Trimetazidine added-on therapy could lower the risk of incidental left ventricular dysfunction with or without heart failure in epirubicin recipients for breast cancer. *JACC*. 2017;69(11), Suppl.:917. doi:10.1016/S0735-1097(17)34306-1.
279. Strumia E. Creatine Phosphate: Pharmacological and Clinical Perspectives. *Adv Ther*. 2012;29(2):99-123. doi:10.1007/s12325-011-0091-4.
280. Wang W, Zhaoqiang F, Bai J. Cardioprotective effects of creatine phosphate sodium in elderly breast cancer patients under epirubicin adjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(10):12418-25. <http://www.ijcem.com/files/ijcem0094064.pdf>
281. Derbugov VN, Potapov AL, Potievskaya VI, Khmelevsky YaM. The use of exogenous phosphocreatin in elderly and senile patients operated on for colorectal cancer. *General resuscitation*. 2017;13(4):38-45. (In Russ.) Дербугов В.Н., Потапов А.Л., Потиевская В.И., Хмелевский Я.М. Применение экзогенного фосфокреатина у пациентов пожилого и старческого возраста, оперируемых по поводу колоректального рака. *Общая реаниматология*. 2017;13(4):38-45. doi:10.15360/1813.9779.2017.4.38.
282. Zhu Jing, Yao Hong-mei. Influence of creatine phosphate sodium on the quality of life of patients undergoing cancer chemotherapy. *Hainan Medical Journal*. 2012;23(16):31-6.
283. Elli M, Sungur M, Genç G, et al. The late effects of anticancer therapy after childhood Wilms' tumor: the role of diastolic function and ambulatory blood pressure monitoring. *Jpn J Clin Oncol*. 2013;43:1004-11. doi:10.1093/jjco/hyt105.
284. Minotti G. Pharmacology at work for cardio-oncology: ranolazine to treat early cardiotoxicity induced by antitumor drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346:343-9. doi:10.1124/jpet.113.204057.
285. Salvatorelli E, Menna P, Cantalupo E, et al. The concomitant management of cancer therapy and cardiac therapy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1848:2727-37. doi:10.1016/j.bbame.2015.01.003.
286. Cappetta D, Esposito G, Coppini R, et al. Effects of ranolazine in a model of doxorubicin-induced left ventricle diastolic dysfunction. *British Journal of Pharmacology*. 2017;174:3696-712. doi:10.1111/bph.13791.
287. Hwang H, Arcidi JMJr, Hale SL, et al. Ranolazine as a cardioplegia additive improves recovery of diastolic function in isolated rat hearts. *Circulation*. 2009;120:S16-S21. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.844167.
288. Sossalla S, Kallmeyer B, Wagner S, et al. Altered Na(+) currents in atrial fibrillation effects of ranolazine on arrhythmias and contractility in human atrial myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2330-42. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.055.
289. Figueredo VM, Pressman GS, Romero-Corral A, et al. Improvement in left ventricular systolic and diastolic performance during ranolazine treatment in patients with stable angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16:168-72. doi:10.1177/1074248410382105.
290. Coppini R, Ferrantini C, Yao L, et al. Late sodium current inhibition reverses electromechanical dysfunction in human hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2013;127:575-84. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.134932.
291. Williams S, Pourrier M, McAfee D, et al. Ranolazine improves diastolic function in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;306:H867-H881. doi:10.1152/ajpheart.00704.2013.
292. De Angelis A, Cappetta D, Piegari E, et al. Long-term administration of ranolazine attenuates diastolic dysfunction and adverse myocardial remodeling in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2016;217:69-79. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.168.
293. Tocchetti CG, Carpi A, Coppola C, et al. Ranolazine protects from doxorubicin-induced oxidative stress and cardiac dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:358-66. doi:10.1002/ehf.50.
294. Corradi F, Paolini L, De Caterina R. Ranolazine in the prevention of anthracycline cardiotoxicity. *Pharmacol Res*. 2014;79:88-102. doi:10.1016/j.phrs.2013.11.001.
295. Negishi T, Thavendiranathan P, Negishi K, Marwick TH; SUCCOUR investigators. Rationale and design of the strain surveillance chemotherapy for improving cardiovascular outcomes: The trial. *JAAC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:1098-105.
296. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation*. 2015;131:1981-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777.
297. Tallaj JA, Franco V, Rayburn BK, et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:2196-201. doi:10.1016/j.healun.2004.12.108.
298. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society guidelines for evaluation and management of cardiovascular complications of cancer therapy. *Can J Cardiol*. 2016;32:831-41. doi:10.1016/j.cjca.2016.02.078.
299. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
300. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al.; for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335:1001-9. doi:10.1056/NEJM199610033351401.
301. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PLoS One*. 2012;7:e29849. doi:10.1371/journal.pone.0029849.
302. Bonovas S, Filioussis K, Tsavaris N, Sitaras NM. Use of statins and breast cancer: a meta-analysis of seven randomized clinical trials and nine observational studies. *J Clin Oncol*. 2005;23:8606-12. doi:10.1200/JCO.2005.02.7045.
303. Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135:261-9. doi:10.1007/s10549-012-2154-x.
304. Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22:1868-76. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0562.
305. Preventing Anthracycline Cardiovascular Toxicity With Statins (PREVENT). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01988571>. Accessed June 26, 2017.
306. Vitsenya MV, Potekhina AV, Gavryushina SV, et al. Prevention and treatment of left ventricular dysfunction and heart failure associated with antitumor therapy: opportunities and prospects. *Effective pharmacotherapy* 2020;16(8):108-20. (In Russ.) Вишня М.В., Потехина А.В., Гаврюшина С.В. и др. Профилактика и лечение дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности, связанных с противоопухолевой терапией: возможности и перспективы. *Эффективная фармакотерапия* 2020;16(8):108-20. doi:10.33978/2307-3586-2020-16-18-108-120.
307. Vitsenya M, Potekhina A, Gavryushina S, et al. Sacubitril/valsartan improves heart failure functional class, left ventricular systolic and diastolic function and neurohumoral status in patients with anthracycline-induced cardiomyopathy. *Eur Heart Journal*. 2020;41(Suppl 2):3265. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3265.
308. Rueckert S, Rueckl I, Kachlert S, et al. A monoclonal antibody as an effective therapeutic agent in breast cancer: trastuzumab. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2005;5(6):853-66. doi:10.1517/14712598.5.6.853.

309. Seisean S, Seisean A, Alan N, et al. Cardioprotective effects of β -adrenoreceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure. *Circ Heart Fail*. 2013;6:420-6. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
310. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Breast Cancer international Research Group. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:1273-83.
311. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-oncology Research (MANTICORE 101-Breast). A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-7. doi:10.1200/JCO.2016.68.7830.
312. Oliva S, Cioffi G, Frattini S, et al.; on behalf of the Italian Cardio-Oncological Network. Administration of angiotensin-converting enzyme inhibitors and β -blockers during adjuvant trastuzumab chemotherapy for nonmetastatic breast cancer: marker of risk or cardioprotection in the real world? *Oncologist*. 2012;17:917-24. doi:10.1634/theoncologist.2011-0445.
313. Ewer MS, Voelchli MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol*. 2005;23:7820-6. doi:10.1200/JCO.2005.13.300.
314. Mackey JR, Clemons M, Côté MA, et al. Cardiac management during adjuvant trastuzumab therapy: recommendations of the Canadian Trastuzumab Working Group. *Curr Oncol*. 2008;15:24-35.
315. Schmidt AC, Graf Ch, Brixius K, et al. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. The YESTONO Study. *Clin Drug Invest*. 2007;27(12):841-9.
316. Un HH, Kim S, Kuh HJ, Lee JH. Downregulation of BIS sensitizes A549 cells for digoxin-mediated inhibition of invasion and migration by the STAT3-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(3):643-8. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.154.
317. Wang Y, Ma Q, Zhang S, et al. Digoxin Enhances the Anticancer Effect on Non-Small Cell Lung Cancer While Reducing the Cardiotoxicity of Adriamycin. *Front Pharmacol*. 2020;11:186. doi:10.3389/fphar.2020.00186.
318. Yun HH, Kim S, Kuh HJ, Lee JH. Downregulation of BIS sensitizes A549 cells for digoxin-mediated inhibition of invasion and migration by the STAT3-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;524(3):643-8. doi:10.1016/j.bbrc.2020.01.154.
319. Villani F, Comazzi R, Di Fronzo G, et al. Evaluation of doxorubicin cardiotoxicity in patients treated intermittently with beta-methylidigoxin. *Tumori*. 1982;68(4):349-53.
320. Shiga T, Im J, Kikuchi N, Arakawa Y. The Effective Use of Digoxin in a Patient with Metastatic Breast Cancer and Anthracycline-induced Cardiomyopathy. *Intern Med*. 2021;60(17):2819-23. doi:10.2169/internalmedicine.6787-20.
321. Lenčová-Popelová O, Jirkovský E, Jansová H, et al. Cardioprotective effects of inorganic nitrate/nitrite in chronic anthracycline cardiotoxicity: Comparison with dexrazoxane. *J Mol Cell Cardiol*. 2016;91:92-103. doi:10.1016/j.jmcc.2015.12.021.
322. Xi L, Zhu SG, Das A, et al. Dietary Inorganic Nitrate Alleviates Doxorubicin Cardiotoxicity: mechanisms and Implications. *Nitric Oxide*. 2012;26(4):274-84. doi:10.1016/j.niox.2012.03.006.
323. Refaie MMM, Shehata S, El-Hussieny M, et al. Role of ATP-Sensitive Potassium Channel (KATP) and eNOS in Mediating the Protective Effect of Nicorandil in Cyclophosphamide-Induced Cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*. 2020;20(1):71-81. doi:10.1007/s12012-019-09535-8.
324. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA*. 2004;291(20):2441-7.
325. Vakilav C, Lenihan D, Kurzrock R, et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? *Oncologist*. 2010;15:130-41.
326. Lenihan DJ, Kowey PR. Overview and management of cardiac adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist*. 2013;18:900-8.
327. Kerkela R, Woulfe KC, Durand JB, et al. Sunitinib-induced cardiotoxicity is mediated by off-target inhibition of AMP-activated protein kinase. *Clin Transl Sci*. 2009;2:15-25.
328. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer*. 2008;112:2500-8.
329. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-34.
330. Meinardi MT, Gietema JA, van der Graaf WT, et al. Cardiovascular morbidity in long-term survivors of metastatic testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2000;18(8):1725-32.
331. Hassen LJ, Lenihan DJ, Baliga RR. Hypertension in the Cardio-Oncology Clinic. *Heart Fail Clin*. 2019;15:487-95. doi:10.1016/j.hfc.2019.06.010.
332. Maitland ML, Kasza KE, Karrison T, et al. Ambulatory monitoring detects sorafenib-induced blood pressure elevations on the first day of treatment. *Clin Cancer Res*. 2009;15:6250-7.
333. Hamnvik OP, Choueiri TK, Turchin A, et al. Clinical risk factors for the development of hypertension in patients treated with inhibitors of the VEGF signaling pathway. *Cancer*. 2015;121:311-9. doi:10.1002/cncr.28972.
334. Abdel-Qadir H, Ethier JL, Lee DS, et al. Cardiovascular toxicity of angiogenesis inhibitors in treatment of malignancy: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;53:120-7. doi:10.1016/j.ctrv.2016.12.002.
335. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
336. Cohen JB, Geara AS, Hogan JJ, Townsend RR. Hypertension in Cancer Patients and Survivors: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):238-51. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.009.
337. Guglin M, Krischer J, Tamura R, et al. Randomized trial of lisinopril versus carvedilol to prevent trastuzumab cardiotoxicity in patients with breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2859-68.
338. Bottinor WJ, Shuey MM, Manouchehri A, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):14-23. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.002.
339. Mouhayar E, Salahudeen A. Hypertension in cancer patients. *Tex Heart Inst J*. 2011;38(3):263-5.
340. McKay RR, Rodriguez GE, Lin X, et al. Angiotensin system inhibitors and survival outcomes in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:2471-9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-2332.
341. Li XY, Sun JF, Hu SQ. The renin-angiotensin system blockers as adjunctive therapy for cancer: a meta-analysis of survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017;21:1375-83.
342. Catino AB, Hubbard RA, Chirinos JA, et al. Longitudinal assessment of vascular function with sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Circ Heart Fail*. 2018;11:e004408. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004408.
343. Curwen JO, Musgrove HL, Kendrew J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor- α signaling induces hypertension: examining the effect of cediranib (recentin; AZD2171) treatment on blood pressure in rat and the use of concomitant, antihypertensive therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14:3124-31. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4783.
344. Marvel FA, Whelton SP, Blumenthal RS. A Cardio-Oncology Cardiovascular Prevention Framework. *JACC CardioOncol*. 2019;1(2):252-255. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.012.
345. Agarwal M, Thareja N, Benjamin M, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Hypertension. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(8):65. doi:10.1007/s11912-018-0708-8.
346. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int*. 2021;99(3):559-69. doi:10.1016/j.kint.2020.10.026.
347. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(8):926-938. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.047.
348. Berton G, Cordiano R, Cavuto F, et al. Neoplastic disease after acute coronary syndrome: incidence, duration, and features: the ABC-4* Study on Heart Disease. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2018;19(10):546-53. doi:10.2459/JCM.0000000000000701.
349. Han XJ, Li JQ, Khannanova Z, Li Y. Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Dis Transl Med*. 2020;5(4):221-33. doi:10.1016/j.cdtm.2019.12.007.
350. Herrmann J, Yang EH, Iliescu CA, et al. Vascular Toxicities of Cancer Therapies. The Old and the New — An Evolving Avenue. *Circulation*. 2016;133(13):1272-89. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018347.
351. Mohanty BD, Mohanty S, Hussain Y, et al. Management of ischemic coronary disease in patients receiving chemotherapy: an uncharted clinical challenge. *Future Cardiol*. 2017;13(3):247-57. doi:10.2217/fca-2017-0002.
352. Gara E, Csikó KG, Ruzsa Z, et al. Anti-cancer drugs-induced arterial injury: risk stratification, prevention, and treatment. *Med Oncol*. 2019;36(8):72. doi:10.1007/s12032-019-1295-8.
353. Manouchehri A, Kanu E, Mauro MJ, et al. Tyrosine Kinase Inhibitors in Leukemia and Cardiovascular Events: From Mechanism to Patient Care. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(2):301-8. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313353.
354. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9. doi:10.1001/jama.2012.366. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(16):1694. Erratum in: *JAMA*. 2012;307(18):1915.
355. Tall AR, Levine RL. Cardiovascular disease: commonality with cancer. *Nature*. 2017;543:45-7. doi:10.1038/nature21505.
356. Shen Y, Wang C, Ren Y, Ye J. A comprehensive look at the role of hyperlipidemia in promoting colorectal cancer liver metastasis. *J Cancer*. 2018;9(16):2981-6. doi:10.7150/jca.25640.
357. Chimento A, Casaburi I, Avena P, et al. Cholesterol and Its Metabolites in Tumor Growth: Therapeutic Potential of Statins in Cancer Treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:807. doi:10.3389/fendo.2018.00807.
358. Fatehi Hassanabad A. Current perspectives on statins as potential anti-cancer therapeutics: clinical outcomes and underlying molecular mechanisms. *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(5):692-9. doi:10.21037/tlcr.2019.09.08.
359. Gazzero P, Proto MC, Gangemi G, et al. Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev*. 2012;64:102-46. doi:10.1124/pr.111.004994.
360. Farooqi MAM, Malhotra N, Mukherjee SD, et al. Statin therapy in the treatment of active cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2018;13(12):e0209486. doi:10.1371/journal.pone.0209486.
361. Jang HJ, Kim HS, Kim JH, Lee J. The Effect of Statin Added to Systemic Anticancer Therapy: A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *J Clin Med*. 2018;7:325. doi:10.3390/jcm7100325.

362. Jian-Yu E, Graber JM, Lu SE, et al. Effect of Metformin and Statin Use on Survival in Pancreatic Cancer Patients: a Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2018;25:2595-607. doi:10.2174/0929867324666170412145232.
363. Zhang Y, Liang M, Sun C, et al. Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer: An Updated Meta-analysis of 26 Studies. *Pancreas*. 2019;48:142-50. doi:10.1097/MPA.0000000000001226.
364. Nayan M, Punjani N, Juurlink DN, et al. Statin use and kidney cancer survival outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev*. 2017;52:105-16. doi:10.1016/j.ctrv.2016.11.009.
365. Xia DK, Hu ZG, Tian YF, Zeng FJ. Statin use and prognosis of lung cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:405-22. doi:10.2147/DDDT.S187690.
366. Jeong GH, Lee KH, Kim JY, et al. Statin and Cancer Mortality and Survival: An Umbrella Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020;9(2):326. doi:10.3390/jcm9020326.
367. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713-22. doi:10.1056/NEJMoa1615664.
368. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. doi:10.1056/NEJMoa1801174.
369. Asteggiano R, Norbiato C, Marengo S, Parrini I. Cancer and arrhythmias. *e-Journal of Cardiology Practice*. 2021;19:2020-1.
370. Desai MY, Windecker S, Lancellotti P, et al. Prevention, Diagnosis, and Management of Radiation-Associated Cardiac Disease: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:905-27. doi:10.1016/j.jacc.2019.07.006.
371. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):507. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021;42(5):546-7. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Sep 14.
372. Jakobsen C, Lamberts M, Carlson N, et al. Incidence of atrial fibrillation in different major cancer subtypes: a Nationwide population-based 12 year follow up study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1105. doi:10.1186/s12885-019-6314-9.
373. Liu Y, Tan D, Shi L, et al. Blueberry anthocyanins enriched extracts attenuate cyclophosphamide-induced cardiac injury. *PLoS One*. 2015;10(7):e0127813. doi:10.1371/journal.pone.0127813.
374. Lara PN. The Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor UCN-01 Plus Cisplatin in Advanced Solid Tumors: A California Cancer Consortium Phase I Pharmacokinetic and Molecular Correlative Trial. *Clinical Cancer Research*. 2005;11(12):4444-50. doi:10.1158/1078-0432.ccr-04-2602.
375. Tilleman TR, Richards WG, Zellos L, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: a phase II prospective study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;138(2):405-11. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.02.046.
376. Alexandre J, Molsehi J, Bersell K, et al. Anticancer drug-induced cardiac rhythm disorders: Current knowledge and basic underlying mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;189:89-103. doi:10.1016/j.pharmthera.2018.04.009.
377. Ganatra S, Sharma A, Shah S, et al. Ibuprofen-associated atrial fibrillation. *JACC. Clin. Electrophysiol*. 2018;4(12):1491-500. doi:10.1016/j.jacep.2018.06.004.
378. Roselli E, Murthy S, Rice T, et al. Atrial fibrillation complicating lung cancer resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2005;130(2):438.e1-438.e9. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.02.010.
379. Siu C, Tung H, Chu K, et al. Prevalence and Predictors of New-Onset Atrial Fibrillation After Elective Surgery for Colorectal Cancer. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2005;28(s1):S120-S123. doi:10.1111/j.1540-8159.2005.00024.
380. Ojima T, Iwahashi M, Nakamori M, et al. Atrial fibrillation after esophageal cancer surgery: an analysis of 207 consecutive patients. *Surgery Today*. 2013;44(5):839-47. doi:10.1007/s00595-013-0616-3.
381. Vasyuk YuA, Shupenina EYu, Novosel EO, Agapov IS. Heart rhythm and conduction disorders as manifestations of cardiotoxicity of anticancer treatment: myth or reality? *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2020;35(1):13-21. (In Russ.) Васюк Ю.А., Шупенина Е.Ю., Новосел Е.О., Агапов И.С. Нарушения ритма и проводимости сердца как проявления кардиотоксичности противоопухолевого лечения — миф или реальность? *Сибирский медицинский журнал*. 2020;35(1):13-21. doi:10.29001/2073-8552-2020-35-1-13-21.
382. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into oncocardiology: atrial fibrillation in cancer. *JACC*. 2014;63(10):945-53. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.026.
383. Lyman GH, Bohle K, Khorana AA, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline update 2014. *J Clin Oncol*. 2015;33(6):654-6. doi:10.1200/JCO.2014.59.7351.
384. Porta-Sanchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J. Am. Heart Assoc*. 2017;6(12):e07724. doi:10.1161/JAHA.117.007724.
385. Tamargo J, Caballero R, Delpón E. Cancer chemotherapy and cardiac arrhythmias: a review. *Drug Saf*. 2015;38:129-52. doi:10.1007/s40264-014-0258-4.
386. Han J, Lee S, Lee G, et al. Phase I/II study of gefitinib (IressaR) and vorinostat (IVORI) in previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2015;75(3):475-83. doi:10.1007/s00280-014-2664-9.
387. Fradley M, Viganego F, Kip K, et al. Rates and risk of arrhythmias in cancer survivors with chemotherapy induced cardiomyopathy compared with patients with other cardiomyopathies. *Open Heart*. 2017;4(2):e000701. doi:10.1136/openhrt-2017-000701.
388. Kim AS, Khorana AA, McCrae KR. Mechanisms and biomarkers of cancer-associated thrombosis. *Transl Res*. 2020;225:33-53. doi:10.1016/j.trsl.2020.06.012.
389. Eichinger S. Cancer associated thrombosis: Risk factors and outcomes. *Thromb. Res*. 2016;140:S12-S17. doi:10.1016/S0049-3848(16)30092-5.
390. Hamza MS, Mousa SA. Cancer-Associated Thrombosis: Risk Factors, Molecular Mechanisms, Future Management. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020;26:1076029620954282. doi:10.1177/1076029620954282.
391. Razak NBA, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-Associated Thrombosis: An Overview of Mechanisms, Risk Factors, and Treatment Cancers (Basel) 2018;10(10):380. doi:10.3390/cancers10100380.
392. Mukai M, Oka T. Mechanism and management of cancer-associated thrombosis. *Journal of Cardiology*. 2018;72(2):89-93. doi:10.1016/j.jcc.2018.02.011.
393. Donnellan E, Kevane B, Bird BR, Ainle FN. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Curr Oncol*. 2014;21(3):134-43. doi:10.3747/co.211864.
394. Khorana AA, Carrier M, Garcia DA, Lee AY. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis*. 2016;41(1):81-91. doi:10.1007/s11239-015-1313-4.
395. Mulder FI, Candeloro M, Kamphuisen PW, et al. The Khorana score for prediction of venous thromboembolism in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Haematologica*. 2019;104(6):1277-87. doi:10.3324/haematol.2018.209114.
396. Muñoz Martín AJ, Gallardo Díaz E, García Escobar I, et al. SEOM clinical guideline of venous thromboembolism (VTE) and cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):171-86. doi:10.1007/s12094-019-02263-z.
397. Fedotkina YuA, Panchenko EP. Thrombosis in oncology. Part 2. Atherothrombosis. 2017;(3):3-12. (In Russ.) Федоткина Ю.А., Панченко Е.П. Тромбозы в онкологии. Часть 2. Атеротромбоз. 2017;(3):3-12.
398. Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, et al. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European Respiratory Review*. 2019;28:180119. doi:10.1183/16000617.0119-2018.
399. John AH. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat. Rev. Cardiol*. 2015;12:464-74. doi:10.1038/nrcardio.2015.83.
400. Alahmari AK, Almalki ZS, Alahmari AK, Guo JJ. Thromboembolic Events Associated with Bevacizumab plus Chemotherapy for Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am Health Drug Benefits*. 2016;9(4):221-32.
401. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). *Phlebology*. 2015;4(2):1-51. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЕО). *Флебология*. 2015;4(2):1-51.
402. Kahale LA, Hakoum MB, Tsoikian IG, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD006650. doi:10.1002/14651858.CD006650.pub5.
403. Farge D, Frere C, Connors JM, et al. 2019 international clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2019;20:e566-e581. doi:10.1016/S1470-2549(19)30336-5.
404. Geddings JE, Hisada Y, Boulaftali Y, et al. Tissue factor-positive tumor microvesicles activate platelets and enhance thrombosis in mice. *J Thromb Haemost*. 2016;14:153-66. doi:10.1111/jth.13181.
405. Key NS, Khorana AA, Kuderer NM, et al. Venous Thromboembolism Prophylaxis and Treatment in Patients With Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update *Journal of Clinical Oncology*. 2020; 38(5):496-520. doi:10.1200/JCO.19.01461.
406. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Arterial thromboembolic events preceding the diagnosis of cancer in older persons. *Blood*. 2019;133:781-9. doi:10.1182/blood-2018-06-860874.
407. Javid M, Magee TR, Galland RB. Arterial thrombosis associated with malignant disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2008;35(1):84-7. doi:10.1016/j.ejvs.2007.08.014.
408. Grilz E, Königsbrügge O, Posch F, et al. Frequency, risk factors, and impact on mortality of arterial thromboembolism in patients with cancer. *Haematologica*. 2018;103(9):1549-56. doi:10.3324/haematol.2018.192419.
409. Mi Y, Yan S, Lu Y, et al. Venous thromboembolism has the same risk factors as atherosclerosis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4495. doi:10.1097/MD.00000000000004495.
410. Tuzovic M, Herrmann J, Iliescu C, et al. Arterial Thrombosis in Patients with Cancer. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med*. 2018;20(5):40. doi:10.1007/s11936-018-0635-x.
411. Rhea IB, Lyon AR, Fradley MG. Anticoagulation of Cardiovascular Conditions in the Cancer Patient: Review of Old and New Therapies. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(5):45. doi:10.1007/s11912-019-0797-z.

412. Thachil J, Falanga A, Levi M, et al. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2015;13:671-5. doi:10.1111/jth.12838.
413. Alekseeva LA, Ragimov AA. DIC-syndrome. 2nd ed. M.: GEOTAR-Media. 2020. 96 p. (In Russ.) Алексеева Л.А., Рагимов А.А. ДВС-синдром. 2-е изд., перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2020. 96 с. ISBN: 978-5-9704-5797-9.
414. Vitale FV, Longo-Sorbello GS, Rotondo S, Ferrau F. Understanding and treating solid tumor-related disseminated intravascular coagulation in the "era" of targeted cancer therapies. *SAGE Open Med*. 2017;5:2050312117749133. doi:10.1177/2050312117749133.
415. Govind Babu K, Bhat GR. Cancer-associated thrombotic microangiopathy. *Ecancermedicalscience*. 2016;10:649. doi:10.3332/ecancer.2016.649.
416. Wada H, Matsumoto T, Suzuki K, et al. Differences and similarities between disseminated intravascular coagulation and thrombotic microangiopathy. *Thromb J*. 2018;16:14. doi:10.1186/s12959-018-0168-2.
417. Kulieva AA, Emelina EI, Gendlin GE, et al. Cardiovascular complications of therapy with immune checkpoint inhibitors. High-quality clinical practice. 2019;(4):55-65. (In Russ.) Кулиева А.А., Емелина Е.И., Гендлин Г.Е. и др. Сердечно-сосудистые осложнения терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Качественная клиническая практика. 2019;(4):55-65. doi:10.1016/2588-0519-2019-4-55-65.
418. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med*. 2018;378:158-68. doi:10.1056/NEJMra1703481.
419. D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, et al. The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nationwide Danish study. *Eur Heart J*. 2021;42:1621-31. doi:10.1093/eurheartj/ehaa884.
420. Esposito R, Fedele T, Orefice S, et al. An Emergent Form of Cardiotoxicity: Acute Myocarditis Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Biomolecules*. 2021;11:785. doi:10.3390/biom11060785.
421. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
422. Xu S, Sharma UC, Tuttle C, Pokharel S. Immune Checkpoint Inhibitors: Cardiotoxicity in Pre-clinical Models and Clinical Studies. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:619650. doi:10.3389/fcvm.2021.619650.
423. Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2020;8:e000261. doi:10.1136/jitc-2019-000261.
424. Kushnareva E.A., Moiseeva O.M. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: a systematic case study. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3910. (In Russ.) Кушнарева Е.А., Моисеева О.М. Миокардиты, ассоциированные с терапией ингибиторами контрольных точек: систематический анализ клинических случаев. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):3910. doi:10.15829/1560-4071-2020-3910.
425. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Cardiotoxicity from immune checkpoint inhibitors. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;25:100420. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100420.
426. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. doi:10.1200/JCO.2017.776385.
427. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: Contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart*. 2020;106:569-74. doi:10.1136/heartjnl-2019-315852.
428. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases. *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
429. Sánchez-Enrique C, Nuñez-Gil JJ, Viana-Tejedor A, et al. Cause and Long-Term Outcome of Cardiac Tamponade. *Am J Cardiol*. 2016;117:664-9. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.023.
430. Saab J, Hoda RS, Narula N, et al. Diagnostic yield of cytopathology in evaluating pericardial effusions: Clinicopathologic analysis of 419 specimens. *Cancer Cytopathol*. 2017;125:128-37. doi:10.1002/cncy.21790.
431. Patel N, Rafique AM, Eshaghian S, et al. Retrospective comparison of outcomes, diagnostic value, and complications of percutaneous prolonged drainage versus surgical pericardiectomy of pericardial effusion associated with malignancy. *Am J Cardiol*. 2013;112:1235-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.05.066.
432. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutter DJ, et al. Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2016;34:235-43. doi:10.1200/JCO.2015.63.4444.
433. Taylor C, Correa C, Duane FK, et al., Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2017;35:1641-9. doi:10.1200/JCO.2016.72.0722.
434. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol*. 2015;16:e123-36. doi:10.1016/S1470-2045(14)70409-7.
435. Jacobse JN, Duane FK, Boelk NB, et al. Radiation dose-response for risk of myocardial infarction in breast cancer survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019;103:595-604. doi:10.1016/j.ijrobp.2018.10.025.
436. Rehammar JC, Jensen M-B, McGale P, et al. Risk of heart disease in relation to radiotherapy and chemotherapy with anthracyclines among 19,464 breast cancer patients in Denmark, 1977-2005. *Radiother Oncol*. 2017;123:299-305. doi:10.1016/j.radonc.2017.03.012.
437. Yavas G, Gultekin M, Yildiz O, et al. Assessment Of concomitant versus equential trastuzumab on radiation-induced cardiovascular toxicity. *Hum Exp Toxicol*. 2017;36:1121-30. doi:10.1177/0960327116680276.
438. Sarfati D, Koczwara B, Jackson C. The impact of comorbidity on cancer and its treatment. *CA Cancer J Clin*. 2016;66:337-50. doi:10.3322/caac.21342.
439. Cuomo JR, Sharma GK, Conger PD, Weintraub NL. Novel concepts in radiation-induced cardiovascular disease. *World J Cardiol*. 2016;8(9):504-19. doi:10.4330/wjc.v8.i9.504.
440. Sárközy M, Varga Z, Gáspár R. Pathomechanisms and therapeutic opportunities in radiation-induced heart disease: from bench to bedside. *Clinical Research in Cardiology. Clin Res Cardiol*. 2021;110(4):507-31. doi:10.1007/s00392-021-01809-y.
441. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*. 2020;22:1966-83. doi:10.1002/ehf.2017.
442. Walker V, Laire O, Fondard O, et al. Myocardial deformation after radiotherapy: a layer-specific and territorial longitudinal strain analysis in a cohort of left-sided breast cancer patients (BACCARAT study). *Radiat Oncol*. 2020;15(1):201. doi:10.1186/s13014-020-01635-y.
443. van Nimwegen FA, Ntents G, Darby SC, et al. Risk of heart failure in survivors of Hodgkin lymphoma: effects of cardiac exposure to radiation and anthracyclines. *Blood*. 2017;129:2257-65. doi:10.1182/blood-2016-09-740332.
444. Saiki H, Petersen IA, Scott CG, et al. Risk of heart failure with preserved ejection fraction in older women after contemporary radiotherapy for breast cancer. *Circulation*. 2017;135:1388-96. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025434.
445. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive echocardiographic detection of treatment-related cardiac dysfunction in adult survivors of childhood cancer: results from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:2511-22. doi:10.1016/j.jacc.2015.04.013.
446. Poltavskaya MG, Emelina EI, Avdeev YuV, et al. Lesions of the heart valves due to radiation therapy of malignant neoplasms. *Kardiologija*. 2019;59(2S):56-68. (In Russ.) Полтавская М.Г., Емелина Е.И., Авдеев Ю.В. и др. Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований. Кардиология. 2019;59(2S):56-68.
447. Trivedi SJ, Choudhary P, Lo Q, et al. Persistent reduction in global longitudinal strain in the longer term after radiation therapy in patients with breast cancer. *Radiother Oncol*. 2019;132:148-54. doi:10.1016/j.radonc.2018.10.023.
448. Plana JC, Thavendiranathan P, Bucciarelli-Ducci C. Multi-Modality Imaging in the Assessment of Cardiovascular Toxicity in the Cancer Patient. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1173-86. doi:10.1016/j.jcmg.2018.06.003.
449. Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98. doi:10.1056/NEJMoA1209825.
450. Dess RT, Sun Y, Matuszak MM, et al. Cardiac events after radiation therapy: combined analysis of prospective multicenter trials for locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35:1395e1402. doi:10.1200/JCO.2016.71.6142.
451. Taylor C, McGale P, Brønnum D, et al. Cardiac structure injury after radiotherapy for breast cancer: cross-sectional study with individual patient data. *J Clin Oncol*. 2018;36:2288-96. doi:10.1200/JCO.2017.776351.
452. Reed GW, Masri A, Griffin BP, et al. Long-term mortality in patients with radiation-associated coronary artery disease treated with percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv*. 2016;9:e003483. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003483.
453. Fender EA, Liang JJ, Sio TT, et al. Percutaneous revascularization in patients treated with thoracic radiation for cancer. *Am Heart J*. 2017;187:98-103. doi:10.1016/j.ahj.2017.02.014.
454. Bijl JM, Roos MM, van Leeuwen-Segarcaneu EM, et al. Assessment of valvular disorders in survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy +/- chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2016;117(4):691-6. doi:10.1016/j.amjcard.2015.11.027.
455. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175:1007-17. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1180.
456. Donnellan E, Griffin BP, Johnston DR, et al. Rate of progression of aortic stenosis and its impact on outcomes in patients with radiation-associated cardiac disease: a matched cohort study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1072-80. doi:10.1016/j.jcmg.2018.04.019.
457. Donnellan E, Masri A, Johnston DR, et al. Long-term outcomes of patients with mediastinal radiation-associated severe aortic stenosis and subsequent surgical aortic valve replacement: a matched cohort study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5):e005396. doi:10.1161/JAHA.116.005396.
458. Desai MY, Cremer PC, Schoenhagen P. Thoracic aortic calcification: diagnostic, prognostic, and management considerations. *J Am Coll Cardiol Img*. 2018;11:1012-26.
459. Zafar MR, Mustafa SF, Miller TW, et al. Outcomes after transcatheter aortic valve replacement in cancer survivors with prior chest radiation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Cardiooncology*. 2020;14:6:8. doi:10.1186/s40959-020-00062-y.

460. Groarke JD, Tanguturi VK, Hainer J, et al. Abnormal exercise response in long-term survivors of Hodgkin lymphoma treated with thoracic irradiation: evidence of cardiac autonomic dysfunction and impact on outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:573-83. doi:10.1016/j.jacc.2014.11.035.
461. Armanious MA, Mishra S, Fradley MG. Electrophysiologic toxicity of chemoradiation. *Curr Oncol Rep*. 2018;20:45. doi:10.1007/s11912-018-0691-0.
462. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High-Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.635144.
463. Muratov RM, Babenko SI, Sachkov AS, Soboleva NN. Post-radiation damage of heart valves. Principles of diagnosis and treatment results. *Kardiologija*. 2019;59(3):36-42. (In Russ.) Муратов Р.М., Бабенко С.И., Сачков А.С., Соболева Н.Н. Постлучевое поражение клапанов сердца. Принципы диагностики и результаты лечения. *Кардиология*. 2019;59(3):36-42. doi:10.18087/cardio.2019.3.10239.
464. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. U.S. department of health and human services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Publish Date: November 27, 2017. For further details on MedDRA refer to the MedDRA MSSO Web site (<https://www.meddra.org/>).
465. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *BMJ*. 2018; 104(12):971-7. doi:10.1136/heartjnl-2017-312103.
466. Buza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias: Focus on Chemotherapy and Targeted Therapies. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2017;10(8):e005443. doi:10.1161/CIRCEP.17.005443.
467. Rhea PH, Burgos MG, Fradley. Arrhythmogenic Anticancer Drugs in Cardio-Oncology. *Cardiol Clin*. 2019;37:459-68. doi:10.1016/j.ccl.2019.07.011.
468. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG, et al. Rhythm and conduction disorders in patients receiving treatment with ibrutinib. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2019;12(2):220-30. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г., и др. Нарушения ритма и проводимости у пациентов, получающих лечение ибрутинибом. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019;12(2):220-30. doi:10.21320/2500-2139-2019-12-2-220-230.
469. Emelina EI, Gendlin GE, Nikitin IG. Antithrombotic therapy in patients with malignant lymphoproliferative diseases receiving ibrutinib. *Clinical oncohematology. Basic research and clinical practice*. 2019;12(4):89-100. (In Russ.) Емелина Е.И., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Анти тромботическая терапия у пациентов со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, получающих ибрутиниб. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019;12(4):89-100. doi:10.21320/2500-2139-2019-12-4-449-460.
470. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
471. Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, et al. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardiooncology*. 2020;6(1):24. doi:10.1186/s40959-020-00078-4.
472. Singh JP, Solomon SD, Fradley MG, et al. Association of Cardiac Resynchronization Therapy With Change in Left Ventricular Ejection Fraction in Patients With Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *JAMA*. 2019;322(18):1799-805. doi:10.1001/jama.2019.16658.
473. Lenneman AJ, Wang L, Wigger M, et al. Heart transplant survival outcomes for adriamycin-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2013;111(4):609-12. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.048.
474. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139 (21):997-1012. doi:10.1161/CIR.0000000000000679.
475. Maia TN, Araujo GB, Teixeira JA, et al. Cardiotoxicity of Doxorubicin Treatment and Physical Activity: A Systematic Review. *Int J Cardiovasc Sci*. 2017;30(1):70-80. doi:10.5935/2359-4802.20170004.
476. Fischetti F, Greco G, Cataldi S, et al. Effects of Physical Exercise Intervention on Psychological and Physical Fitness in Lymphoma Patients. *Medicina* 2019;55(7):379. doi:10.3390/medicina55070379.
477. Hoening MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:365-75. doi:10.1093/jnci/djk064.
478. Chow EJ, Mueller BA, Baker KS, et al. Cardiovascular hospitalizations and mortality among recipients of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Intern Med*. 2011;155:21-32. doi:10.7326/0003-4819-155-1-201107050-00004.
479. Boytsov SA, Pogossova NV, Bubnova MG, et al. Cardiovascular prevention 2017. Russian national recommendations. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(6):7-122. (In Russ.) Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;23(6):7-122. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
480. Anderson L, Taylor RS. Cardiac rehabilitation for people with heart disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(12):CD011273. doi:10.1002/14651858.CD011273.pub2.
481. Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007;115:2675-82. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
482. Hamm LF, Sanderson BK, Ades PA, et al. Core competencies for cardiac rehabilitation/secondary prevention professionals: 2010 update: position statement of the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011;31:2-10. doi:10.1097/HCR.0b013e318203999d.
483. Bokeria LA, Aronov DM. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics*. 2016;7(3-4):5-71. (In Russ.) Бокерия Л.А., Аронов Д.М. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика*. 2016;7(3-4):5-71.
484. Arutyunov GP, Begrambekova YuL, Vasyuk YuA, et al. Recommendations for the appointment of physical training in patients with chronic heart failure. *Heart failure*. 2017;18(1):41-66. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):41-66.
485. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.
486. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2020;41(3):407-77. doi:10.1093/eurheartj/ehz425.
487. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2010;29(8):914-56. doi:10.1016/j.healun.2010.05.034.
488. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(6):664-81. doi:10.1177/2047487312449597.
489. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, et al. Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol*. 2012;30:2530-7. doi:10.1200/JCO.2011.39.9014.
490. Peel AB, Barlow CE, Leonard D, et al. Cardiorespiratory fitness in survivors of cervical, endometrial, and ovarian cancers: the Cooper Center Longitudinal Study. *Gynecol Oncol*. 2015;138:394-7. doi:10.1016/j.ygyno.2015.05.027.
491. Peel AB, Thomas SM, Dittus K, et al. Cardiorespiratory fitness in breast cancer patients: a call for normative values. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000432. doi:10.1161/JAHA.113.000432.
492. Miller AM, Lopez-Mitnik G, Somarriba G, et al. Exercise capacity in long-term survivors of pediatric cancer: an analysis from the Cardiac Risk Factors in Childhood Cancer Survivors Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:663-8. doi:10.1002/pbc.24410.
493. De Caro E, Smeraldi A, Trocchio G, et al. Subclinical cardiac dysfunction and exercise performance in childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:122-6. doi:10.1002/pbc.22606.
494. Mason C, Alfano CM, Smith AW, et al. Long-term physical activity trends in breast cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(6):1153-61. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0141.
495. Stevinson C, Lydon A, Amir Z. Adherence to physical activity guidelines among cancer support group participants. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2014;23(2):199-205. doi:10.1111/ecc.12145.
496. Courneya KS, Sellar CM, Stevinson C, et al. Randomized controlled trial of the effects of aerobic exercise on physical functioning and quality of life in lymphoma patients. *J Clin Oncol*. 2009;27:4605-12. doi:10.1200/JCO.2008.20.0634.
497. Lakoski SG, Willis BL, Barlow CE, et al. Midlife cardiorespiratory fitness, incident cancer, and survival after cancer in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *JAMA Oncol*. 2015;1:231-7. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0226.
498. Okwuosa TM, Ray RM, Palomo A, et al. Pre-Diagnosis Exercise and Cardiovascular Events in Primary Breast Cancer: Women's Health Initiative. *J Am Coll Cardiol Cardio Onc*. 2019;1(1):41-50. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.014.
499. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.044.

500. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ; ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. doi:10.1136/bmj.37938.645220.EE.
501. Scott JM, Nilsen TS, Gupta D, Jones LW. Exercise therapy and cardiovascular toxicity in cancer. *Circulation*. 2018;137:1176-91. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.024671.
502. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36:2297-305. doi:10.1200/JCO.2017.775809.
503. Dittus KL, Lakoski SG, Savage PD, et al. Exercise-based oncology rehabilitation: leveraging the cardiac rehabilitation model. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2015;35:130-9. doi:10.1097/HCR.0000000000000091.
504. Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, et al. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer*. 2015;137(2):471-80. doi:10.1002/ijc.29383.
505. Qiang W, Dong F, Yan L, et al. Rehabilitation effect of systematic exercise on breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *Clin. Oncol. Cancer Res*. 2010;7:259-64. doi:10.1007/s11805-010-0528-6.
506. Lipsetta A, Barretta S, Harunaa F, et al. The impact of exercise during adjuvant radiotherapy for breast cancer on fatigue and quality of life: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2017;32:144-55. doi:10.1016/j.breast.2017.02.002.
507. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity for women with breast cancer after adjuvant therapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1(1):CD011292. doi:10.1002/14651858.CD011292.pub2.
508. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2014;32:3643-50. doi:10.1200/JCO.2014.56.7511.
509. Jones LW, Habel LA, Weltzien E, et al. Exercise and risk of cardiovascular events in women with nonmetastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:2743-9. doi:10.1200/JCO.2015.65.6603.
510. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncologica*. 2015;54(5):635-54. doi:10.3109/0284186X.2014.998275.
511. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1293-311. doi:10.1093/annonc/mdl012.
512. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016;133:1104-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406.
513. Campia U, Moslehi JJ, Amiri-Kordestani A, et al. Cardio-Oncology: Vascular and Metabolic Perspectives: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e579-e602. doi:10.1161/CIR.0000000000000641.
514. Doyle JJ, Neugut AI, Jacobson JS, et al. Chemotherapy and cardiotoxicity in older breast cancer patients: a population-based study. *J Clin Oncol*. 2005;23:8597-605. doi:10.1200/JCO.2005.02.5841.
515. Perez EA, Suman VJ, Davidson NE, et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with or without trastuzumab in the North Central Cancer Treatment Group N9831 adjuvant breast cancer trial. *J Clin Oncol*. 2008;26:1231-8. doi:10.1200/JCO.2007.13.5467.
516. Armanian SH, Xu L, Ky B, et al. Cardiovascular disease among survivors of adult-onset cancer: a community-based retrospective cohort study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1122-30. doi:10.1200/JCO.2015.64.0409.
517. Jefford M, Rowland J, Grunfeld E, et al. Implementing improved post-treatment care for cancer survivors in England, with reflections from Australia, Canada and the USA. *Br J Cancer*. 2013;108:14-20. doi:10.1038/bjc.2012.554.
518. Schmitz KH, Ahmed RL, Troxel A, et al. Weight lifting in women with breast-cancer-related lymphedema. *N Engl J Med*. 2009;361:664-73. doi:10.1056/NEJMoa0810118.
519. Ehrman JK, Liguori G, Magal M, Riebe D. ACSM's Guidelines for Graded Exercise Testing and Prescription. American College of Sports Medicine. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2018:423-36.
520. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973;85:546-62.
521. Balke B, Ware RW. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U S Armed Forces Med J*. 1959;10:675-88.
522. Naughton J, Balke B, Nagle F. Refinements in Method of Evaluation and Physical Conditioning Before and After Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 1964;14:837-43.
523. Lakoski SG, Barlow CE, Koelwyn GJ, et al. The influence of adjuvant therapy on cardiorespiratory fitness in early-stage breast cancer seven years after diagnosis: the Cooper Center Longitudinal Study. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;138:909-16. doi:10.1007/s10549-013-2478-1.
524. Schmidt K, Vogt L, Thiel C, et al. Validity of the six-minute walk test in cancer patients. *Int J Sports Med*. 2013;34:631-6. doi:10.1055/s-0032-1323746.
525. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740. doi:10.1161/hc3901.095960.
526. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
527. Swedish National Institute of Public Health. Physical activity in the prevention and treatment of disease. 2010.
528. Prado CM, Purcell SA, Laviano A. Nutrition interventions to treat low muscle mass in cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2020;11:366-80. doi:10.1002/jcsm.12525.
529. Maitland ML, Bakris GL, Black HR, et al. Cardiovascular Toxicities Panel, Convened by the Angiogenesis Task Force of the National Cancer Institute Investigational Drug Steering Committee. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growthfactor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:596-604. doi:10.1093/jnci/djq091.
530. Chazova IE, Tyulyandin SA, Vitsenya MV, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications of antitumor therapy. Part II-V. Systemic hypertension. 2017;14(4):6-19. (In Russ.) Чазова И.Е., Тюляндин С.А., Вищенко М.В. и др. Руководство по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений противоопухолевой терапии. Часть II-V. Системные гипертензии. 2017;14(4):6-19. doi:10.26442/2075-082X_14.4.6-19.
531. Kukharчук VV, Yezhov MV, Sergienko IV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. (In Russ.) Кухарчук В.В., Ежов М.В., Сергиенко И.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2020;1(38):7-42. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
532. Swerdlow AJ, Higgins CD, Smith P, et al. Myocardial infarction mortality risk after treatment for Hodgkin disease: a collaborative British cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:206-14. doi:10.1093/jnci/djk029.
533. CCSS | CCSS Cardiovascular Risk Calculator (stjude.org)
534. https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/saharnyy_diabet_2_tipa_u_vzroslykh.pdf
535. Saylor PJ, Smith MR. Metabolic complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2009;181:1998-2006. doi:10.1016/j.juro.2009.01.047.
536. Meacham LR, Sklar CA, Li S, Liu Q, et al. Diabetes mellitus in long-term survivors of childhood cancer: increased risk associated with radiation therapy: a report for the Childhood Cancer Survivor Study. *Arch Intern Med*. 2009;169:1381-8. doi:10.1001/archinternmed.2009.209.
537. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, et al. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: An Official Statement From The American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018;38:139-46. doi:10.1097/HCR.0000000000000337.
538. D'Ascenzi F, Anselmi F, Fiorentini C, et al. The benefits of exercise in cancer patients and the criteria for exercise prescription in cardio-oncology. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2019;2047487319874900. doi:10.1177/2047487319874900.
539. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
540. Lakoski SG, Jones LW, Krone RJ, et al. Autonomic dysfunction in early breast cancer: Incidence, clinical importance, and underlying mechanisms. *Am Heart J*. 2015;170:231-41. doi:10.1016/j.ahj.2015.05.014.
541. Dolan LB, Campbell K, Gelmon K, et al. Interval versus continuous aerobic exercise training in breast cancer survivors a pilot RCT. *Support Care Cancer*. 2016;24:119-27. doi:10.1007/s00520-015-2749-y.
542. Toohey K, Pampa KL, Arnold L, et al. A pilot study examining the effects of low-volume high-intensity interval training and continuous low to moderate intensity training on quality of life, functional capacity and cardiovascular risk factors in cancer survivors. *Peer J*. 2016;4:e2613. doi:10.7717/peerj.2613.
543. Molassiotis A, Charalambous A, Taylor P, et al. The effect of resistance inspiratory muscle training in the management of breathlessness in patients with thoracic malignancies: A feasibility randomised trial. *Support Care Cancer*. 2015;23:1637-45. doi:10.1007/s00520-014-2511-x.
544. Jolly K, Taylor RS, Lip GYH, Stevens A. Home-based cardiac rehabilitation compared with centre-based rehabilitation and usual care: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2006;111(3):343-51. doi:10.1016/j.ijcard.2005.11.002.
545. Taylor R, Dalal H, Jolly K, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;1:CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub2.
546. Dalal HM, Zawada A, Jolly K, et al. Home based versus centre based cardiac rehabilitation: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5631. doi:10.1136/bmj.b5631.
547. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6(6):CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub4.
548. Avila A, Claes J, Buys R, et al. Home-based exercise with telemonitoring guidance in patients with coronary artery disease: Does it improve long-term physical fitness? *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:367-77. doi:10.1177/2047487319892201.

549. Magdy T, Burmeister BT, Burrige PW. Validating the pharmacogenomics of chemotherapy-induced cardiotoxicity: What is missing? *Pharmacol Ther.* 2016;168:113-25. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.09.009.
550. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):683-95.
551. Christidi E, Huang H, Shafaattalab S, et al. Variation in RARG increases susceptibility to doxorubicin-induced cardiotoxicity in patient specific induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Scientific reports.* 2020;10(1):10363. doi:10.1038/s41598-020-65979-x.
552. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;71(20):2293-302. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.462.
553. Linschoten M, Teske AJ, Baas AF, et al. Truncating Titin (TTN) Variants in Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy. *Journal of cardiac failure.* 2017;23(6):476-9.
554. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation.* 2019;140(1):31-41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037934.
555. Wang X, Sun C-L, Quiñones-Lombrana A, et al. CELF4 Variant and Anthracycline-Related Cardiomyopathy: A Children's Oncology Group Genome-Wide Association Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(8):863-70. doi:10.1200/JCO.2015.63.4550.
556. Serie DJ, Crook JE, Necela BM, et al. Genome-wide association study of cardiotoxicity in the NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(10):378-85. doi: 0.1097/FPC.0000000000000302.
557. Serie DJ, Crook JE, Necela BM, et al. Breast Cancer Clinical Trial of Chemotherapy and Trastuzumab: Potential Tool to Identify Cardiac Modifying Variants of Dilated Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2017;4(2):6. doi:10.3390/jcdd4020006.
558. Niemeijer MN, Van Den Berg ME, Eijgelsheim M, et al. Pharmacogenetics of Drug-Induced QT Interval Prolongation: An Update. *Drug Safety.* 2015;38(10):855-67. doi:10.1007/s40264-015-0316-6.
559. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An International, Multicentered, Evidence-Based Reappraisal of Genes Reported to Cause Congenital Long QT Syndrome. *Circulation.* 2020;141(6):418-28. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043132.



Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS)

Рабочая группа по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий Европейского общества кардиологов (ESC, EOK)

Разработано при особом участии Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA)

Авторы/члены Рабочей группы: Gerhard Hindricks* (Председатель) (Германия), Tatjana Potpara* (Председатель) (Сербия), Nikolaos Dagres (Германия), Elena Arbelo (Испания), Jeroen J. Bax (Нидерланды), Carina Blomström-Lundqvist (Швеция), Giuseppe Boriani (Италия), Manuel Castella¹ (Испания), Gheorghe-Andrei Dan (Румыния), Polychronis E. Dilaveris (Греция), Laurent Fauchier (Франция), Gerasimos Filippatos (Греция), Jonathan M. Kalman (Австралия), Mark La Meir¹ (Бельгия), Deirdre A. Lane (Великобритания), Jean-Pierre Lebeau (Франция), Maddalena Lettino (Италия), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Fausto J. Pinto (Португалия), G. Neil Thomas (Великобритания), Marco Valgimigli (Швейцария), Isabelle C. Van Gelder (Нидерланды), Bart P. Van Putte¹ (Нидерланды), Caroline L. Watkins (Великобритания)

Рецензенты: Paulus Kirchhof (координатор по рецензированию КПП) (Великобритания/Германия), Michael Kühne (координатор по рецензированию КПП) (Швейцария), Victor Aboyans (Франция), Anders Ahlsson¹ (Швеция), Pawel Balsam (Польша), Johann Bauersachs (Германия), Stefano Benussi¹ (Италия), Axel Brandes (Дания), Frieder Braunschweig (Швеция), A. John Camm (Великобритания), Davide Capodanno (Италия), Barbara Casadei (Великобритания), David Conen (Канада), Harry J.G.M. Crijns (Нидерланды), Victoria Delgado (Нидерланды), Dobromir Dobrev (Германия), Heinz Drexel (Австрия), Lars Eckardt (Германия), Donna Fitzsimons (Великобритания), Thierry Folliguet (Франция), Chris P. Gale (Великобритания), Bulent Gorenek (Турция), Karl Georg Haessler (Германия), Hein Heidbuchel (Бельгия), Bernard Lung (Франция), Hugo A. Katus (Германия), Dipak Kotecha (Великобритания), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Basil S. Lewis (Израиль), Julia Mascherbauer (Австрия), Jose Luis Merino (Испания), Bela Merkely (Венгрия), Lluís Mont (Испания), Christian Mueller (Швейцария), Klaudia V. Nagy (Венгрия), Jonas Oldgren (Швеция), Nikola Pavlovic (Хорватия), Roberto F.E. Pedretti (Италия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Jonathan P. Piccini (Соединенные Штаты Америки), Bogdan A. Popescu (Румыния), Helmut Pürerfellner (Австрия), Dimitrios J. Richter (Греция), Marco Roffi (Швейцария), Andrea Rubboli (Италия), Daniel Scherr (Австрия), Renate B. Schnabel (Германия), Iain A. Simpson (Великобритания), Evgeny Shlyakhto (Россия), Moritz F. Sinner (Германия), Jan Steffel (Швейцария), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Piotr Suwalski¹ (Польша), Martin Svetlosak (Словакия), Rhian M. Touyz (Великобритания).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

Дополнительные данные, включающие справочную информацию и подробное обсуждение данных, послуживших основой для этих Рекомендаций, см. в разделе European Heart Journal online.

*Ответственные авторы: два председателя комитета внесли равный вклад в разработку настоящих Рекомендаций.

Gerhard Hindricks, University Clinic of Cardiology, Heart Center Leipzig, Department of Cardiology and Electrophysiology, Leipzig Heart Institute, Strumpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany. Tel: +49 34 1865 1410, Fax: +49 34 1865 1460, Email: gerhard.hindricks@helios-gesundheit.de

Tatjana Potpara, School of Medicine, Belgrade University, dr Subotica 8, 11000 Belgrade, Serbia, and Cardiology Clinic, Clinical Centre of Serbia, Visegradska 26, 11000 Belgrade, Serbia. Tel: +38 11 1361 6319, Email: tatjana.potpara@med.bg.ac.rs

Рецензенты Комитета ЕОК по практическим рекомендациям и Национальных Кардиологических Обществ, а также аффилиации авторов/членов рабочей группы приведены в Приложении.

¹Представители Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS)

Подразделения ЕОК, принявшие участие в разработке настоящих Рекомендаций:

Ассоциации: Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council on Stroke, Council on Valvular Heart Disease.

Рабочие группы: Cardiac Cellular Electrophysiology, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, e-Cardiology, Thrombosis.

Содержание настоящих рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), опубликовано исключительно для персонального использования в образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания Рекомендаций. Рекомендации ЕОК не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ЕОК. Для получения данного согласия должна быть направлена письменная заявка в Oxford University Press — организацию, ответственную за издательство *European Heart Journal* и официально уполномоченную ЕОК рассматривать подобные заявки.

Заявление об отказе от ответственности. Рекомендации ЕОК представляют собой обобщенные взгляды членов ЕОК и составляются после тщательного рассмотрения научных медицинских знаний и данных, доступных на момент написания Рекомендаций. ЕОК не несет ответственности в случае каких-либо противоречий, несоответствий и/или в случае наличия двусмысленных интерпретаций между Рекомендациями ЕОК и любыми другими официальными рекомендациями или руководящими документами, изданными соответствующими органами здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических мероприятий. Медицинским работникам рекомендуется принять во внимание Рекомендации ЕОК при вынесении клинических

заключений, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских мероприятий. Тем не менее, Рекомендации ЕОК не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и во взаимодействии с пациентом или лицом, ухаживающим за ним. Рекомендации ЕОК также не освобождают медицинских работников от тщательного и всестороннего рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами здравоохранения, для ведения каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с их этическими нормами и профессиональными обязанностями. Также медицинский работник несет ответственность за проверку применяемых правил и положений, касающихся лекарственных средств и медицинских устройств при их назначении пациенту.

Ключевые слова: клинические рекомендации, фибрилляция предсердий, антикоагулянты, антагонисты витамина К, не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, окклюзия ушка левого предсердия, контроль частоты, контроль ритма, кардиоверсия, антиаритмические препараты, катетерная абляция, изоляция легочных вен, абляция левого предсердия, хирургическое лечение ФП, “упреждающая” терапия, алгоритм ABC, скрининг, инсульт, рекомендации.

Оригинальная публикация: Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):507. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(5):546-7. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(40):4194.

Адаптированный перевод на русский язык: Гасимова Н.З., Вандер М.А., Кондори Леандро Эбер Иван.

Научная редакция перевода: Михайлов Е.Н., д.м.н., зам. директора Института сердца и сосудов по научной работе ФГБУ “НМИЦ им. В.А. Алмазова” Минздрава России.

Для цитирования: Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. Рекомендации ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4701. doi:10.15829/1560-4071-2021-4701

2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)

Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC.

Keywords: guidelines, atrial fibrillation, anticoagulation, vitamin K antagonists, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, left atrial appendage occlusion, rate control, rhythm control, cardioversion, antiarrhythmic drugs, catheter ablation, pulmonary vein isolation, left atrial ablation, AF surgery, upstream therapy, ABC pathway, screening, stroke, recommendations.

For citation: Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4701. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4701

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	238
Термины и определения	238
Сообщества и организации	239
1. Предисловие	239
2. Введение	241
2.1. Что нового в Рекомендациях 2020г?	241
3. Определение и диагностика фибрилляции предсердий	245
3.1. Определение	245
3.2. Диагностические критерии фибрилляции предсердий	246
3.3. Диагностика эпизодов частого предсердного ритма/субклинической фибрилляции предсердий	246
4. Эпидемиология	246
4.1. Прогнозирование вероятности развития фибрилляции предсердий	248
4.2. Патофизиология фибрилляции предсердий	248
5. Клинические проявления фибрилляции предсердий	248
6. Подтипы, “нагрузка” (бремя) и прогрессирование фибрилляции предсердий	250
6.1. Классификация фибрилляции предсердий	250
6.2. Определение и оценка “нагрузки” (бремени) фибрилляции предсердий	252
6.3. Прогрессирование фибрилляции предсердий	252
6.4. Атриопатия: определение, классификация, клинические проявления и диагностика	252
7. Скрининг фибрилляции предсердий	253
7.1. Методы скрининга	253

7.2. Типы и стратегии скрининга	253
7.3. Преимущества и риски скрининга фибрилляции предсердий	255
7.4. Экономическая эффективность скрининга фибрилляции предсердий	256
7.5. Скрининг в группе высокого риска	256
7.5.1. Пожилые пациенты	256
8. Диагностика фибрилляции предсердий	256
8.1. Симптомы и качество жизни	256
8.2. Субстрат фибрилляции предсердий	258
9. Интегрированные подходы в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий	259
9.1. Определения и компоненты интегрированного подхода в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий	259
9.2. Мультидисциплинарные бригады специалистов по фибрилляции предсердий	259
9.2.1. Роль систем здравоохранения и ограничения бюджетных средств	259
9.3. Участие пациентов в совместном принятии решений	260
9.3.1. Ценности и предпочтения пациентов	260
9.3.2. Обучение пациентов	260
9.4. Профессиональное медицинское образование	260
9.5. Приверженность к лечению	261
9.6. Технические средства, обеспечивающие ведение пациентов с фибрилляцией предсердий	261
9.7. Преимущества комплексного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий	261
9.8. Мероприятия (или подходы), направленные на реализацию интегрированного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий	261
9.9. Бремя лечения	261
9.10. Показатели исходов, сообщаемые пациентами	262
10. Ведение пациентов: интегрированный алгоритм ABC	262
10.1. "А" Антикоагуляция/Профилактика инсульта (Anticoagulation/Avoid stroke)	263
10.1.1. Оценка риска инсульта	263
10.1.2. Оценка риска кровотечения	265
10.1.3. Абсолютные противопоказания к приему ОАК	267
10.1.4. Терапия, направленная на профилактику инсульта	267
10.1.4.1. Антагонисты витамина К	267
10.1.4.2. Не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты	268
10.1.4.3. Другие антитромботические препараты	269
10.1.4.4. Комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия	269
10.1.4.5. Окклюзия и иссечение УЛП	269
10.1.4.6. Длительная терапия ОАК в зависимости от бремени ФП	270
10.1.4.7. Длительная терапия ОАК в зависимости от стратегии контроля симптомов	271
10.1.5. Управление риском кровотечения, связанного с терапией антикоагулянтами	271
10.1.5.1. Стратегии минимизации риска кровотечения	271
10.1.5.2. Группы повышенного риска	271
10.1.6. Принятие решения о профилактике инсульта	271
10.2. "В" Эффективный контроль симптомов (Better symptom control)	273
10.2.1. Контроль частоты	273
10.2.1.1. Целевой/оптимальный диапазон частоты желудочковых сокращений	273
10.2.1.2. Лекарственные средства	274
10.2.1.3. Острый контроль частоты	275
10.2.1.4. Абляция АВ узла и постоянная электрокардиостимуляция	276
10.2.2. Контроль ритма	277
10.2.2.1. Показания к контролю ритма	277
10.2.2.2. Кардиоверсия	279
10.2.2.3. Катетерная абляция ФП	282
10.2.2.4. Хирургическое лечение ФП	287
10.2.2.5. Гибридная хирургическая/катетерная абляция	289
10.2.2.6. Перипроцедурное управление риском инсульта у пациентов, которым планируются вмешательства по восстановлению ритма	289
10.2.2.7. Долгосрочная антиаритмическая терапия для контроля ритма	291
10.3. "С" — Сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания: выявление и ведение (Cardiovascular risk factors and concomitant diseases — detection and management)	296
10.3.1. Изменение образа жизни	296
10.3.1.1. Ожирение и снижение массы тела	296
10.3.1.2. Употребление алкоголя и кофеина	297
10.3.1.3. Физическая активность	297
10.3.2. Специфические сердечно-сосудистые факторы риска/сопутствующие заболевания	297
10.3.2.1. Артериальная гипертензия	297
10.3.2.2. СН	297
10.3.2.3. ИБС	297
10.3.2.4. СД	298
10.3.2.5. СОАС	298

11. Алгоритм ABC в определенных клинических условиях/состояниях/популяциях пациентов	299
11.1. Фибрилляция предсердий с нестабильной гемодинамикой.....	299
11.2. Впервые диагностированная (впервые выявленная) фибрилляция предсердий.....	299
11.3. Острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства и хронические коронарные синдромы у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	299
11.4. Острое нарушение мозгового кровообращения или внутричерепное кровоотечение у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	303
11.4.1. Пациенты с ФП и ишемическим инсультом или ТИА.....	303
11.4.2. Криптогенный инсульт/эмболический инсульт без установленного источника.....	304
11.4.3. Пациенты, перенесшие инсульт, без анамнеза ФП.....	305
11.4.4. Ведение пациентов с ФП после ВЧК.....	305
11.5. Активное кровотечение на антикоагулянтной терапии: тактика ведения и антитоды.....	306
11.6. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность.....	308
11.7. Фибрилляция предсердий и заболевания клапанов сердца.....	308
11.8. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек.....	309
11.9. Фибрилляция предсердий и заболевания периферических артерий.....	309
11.10. Фибрилляция предсердий и эндокринные заболевания.....	310
11.11. Фибрилляция предсердий и заболевания желудочно-кишечного тракта.....	310
11.12. Фибрилляция предсердий и гематологические заболевания.....	310
11.13. Пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий.....	311
11.14. Пациенты с когнитивными нарушениями/деменцией.....	311
11.15. Фибрилляция предсердий и врожденные пороки сердца.....	311
11.16. Фибрилляция предсердий при наследственных кардиомиопатиях и первичных аритмических синдромах.....	312
11.17. Фибрилляция предсердий во время беременности.....	312
11.18. Фибрилляция предсердий у спортсменов.....	313
11.19. Послеоперационная фибрилляция предсердий.....	315
11.19.1. Профилактика послеоперационной ФП.....	315
11.19.2. Профилактика тромбозов/эмболических событий.....	315
12. Профилактика фибрилляции предсердий	316
12.1. Первичная профилактика фибрилляции предсердий.....	316
12.2. Вторичная профилактика фибрилляции предсердий.....	316
13. Связанные с полом различия у пациентов с фибрилляцией предсердий	316
14. Внедрение рекомендаций по лечению фибрилляции предсердий	317
15. Показатели качества и клинические индикаторы эффективности лечения фибрилляции предсердий	317
16. Эпидемиология, клинические проявления и лечение эпизодов частого предсердного ритма/субклинической фибрилляции предсердий	319
17. Фибрилляция предсердий и другие предсердные тахикардии (трепетание предсердий и предсердные тахикардии)	321
18. Ключевые положения	321
19. Пробелы в доказательной базе	322
20. Основные положения Рекомендаций “что делать” и “что не делать”	325
21. Дополнительные данные	328
22. Приложение	328

Список сокращений и условных обозначений

ААП — антиаритмические препараты	НФГ — нефракционированный гепарин
АВ — атриовентрикулярный	ОАК — пероральные антикоагулянты
АВК — антагонисты витамина К	ОКС — острый коронарный синдром
АГ — артериальная гипертензия	ОР — отношение рисков
АД — артериальное давление	ПИСП — показатели исходов, сообщаемые пациентами
в/в — внутривенный	РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
ВПС — врожденные пороки сердца	РФД-15 — ростовой фактор дифференцировки 15
ВТД — время в терапевтическом диапазоне	САД — систолическое артериальное давление
ВЧК — внутричерепное кровоотечение (кровоизлияние)	СД — сахарный диабет
вч-TnT — высокочувствительный тропонин Т	СН — сердечная недостаточность
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия	СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ДАТ — двойная антиагрегантная (антитромботическая) терапия	СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
ДИ — доверительный интервал	СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
ЗПА — заболевания периферических артерий	ТИА — транзиторная ишемическая атака
ИАУ — имплантированные антиаритмические устройства	ТП — трепетание предсердий
ИБС — ишемическая болезнь сердца	УЛП — ушко левого предсердия
ИЛВ — изоляция легочных вен	ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка
КЖ — качество жизни	ФП — фибрилляция предсердий
КлКр — клиренс креатинина	ХКС — хронический коронарный синдром
КПС — клапанные пороки сердца	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
КТ — компьютерная томография	ХБП — хроническая болезнь почек
КТИ — кавотрикуспидальный истмус	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЛЖ — левый желудочек	ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография
ЛП — левое предсердие	ЧСС — частота сердечных сокращений
МНО — международное нормализованное отношение	ЭКГ — электрокардиограмма
МРТ — магнитно-резонансная томография	ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма
НДБКК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	P2Y ₁₂ — рецептор тромбоцитов
НМГ — низкомолекулярные гепарины	QRS — интервал QRS
НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты	QTc — скорректированный интервал QT
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства	

Термины и определения

4S-AF (Stroke risk, Symptom severity, Severity of AF burden, Substrate severity) — риск инсульта, тяжесть симптомов, выраженность бремени ФП, выраженность субстрата

ABC (Atrial fibrillation Better Care (includes A (Anticoagulation/Avoid stroke), B (Better symptom control), and C (Cardiovascular risk factors and Comorbid conditions management))) — больше внимания к ФП, антикоагуляция/профилактика инсульта, эффективный контроль симптомов, сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания — диагностика и лечение

ABC-bleeding (Age, Biomarkers (haemoglobin, cTnT-hs (high-sensitivity cardiac troponin T), GDF-15), and Clinical history (prior bleeding)) — возраст, биомаркеры (гемоглобин, вч-TnT (высокочувствительный тропонин Т), РФД-15), анамнез заболевания (кровоотечение в анамнезе)

ABC-stroke (Age, Biomarkers, Clinical history (stroke risk score)) — возраст, биомаркеры, анамнез заболевания (шкала риска инсульта)

ACTIVEW — Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events

AFFIRM — Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management

AMICA — Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation

ARCADIA — Atrial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke

ARISTOTLE — Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

ARREST-AF — Aggressive Risk Factor Reduction Study — Implication for AF

ATRIA — Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (score)

ATTICUS — Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source

VERROES — Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment

C₂HES — Coronary artery disease/Chronic obstructive pulmonary disease — ишемическая болезнь сердца/хроническая обструктивная болезнь легких (1 балл для каждого), Hypertension — артериальная гипертензия (1 балл), Elderly — пожилой возраст (≥75 лет, 2 балла), Systolic heart failure — систолическая сердечная недостаточность (2 балла), Thyroid disease (hyperthyroidism) — заболевание щитовидной железы (гипертиреоз, 1 балл)

CABANA — Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy for Atrial Fibrillation

CAPTAF — Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation

CASTLE-AF — Catheter Ablation vs Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation

CATCH-ME — Characterizing AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly

CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины)

CHADS₂ — застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), пожилой возраст (1 балл), сахарный диабет (1 балл), перенесенный инсульт (2 балла)

COP-AF — Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery

EAST — Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial

ELAN — Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients With Atrial Fibrillation

ENGAGE AF-TIMI 48 — Effective aNticoaGulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation — Thrombolysis In Myocardial Infarction 48

ENTRUST-AF PCI — Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

GARFIELD-AF — Global Anticoagulant Registry in the FIELD — Atrial Fibrillation

HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенности к нему, лабильное МНО, возраст >65 лет, употребление алкоголя, прием препаратов, предрасполагающих к кровотечению

IMPACT-AF — Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation

LEGACY — Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study

MANTRA-PAF — Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation

mAFA — Mobile AF App

OPTIMAS — OPTimal TIMing of Anticoagulation after Stroke

PACES — Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG

PIONEER AF-PCI — OPen-Label, Randomized, Controlled, Multi-center Study ExplorIng TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in

Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention

PREVAIL — Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy

PROTECT AF — Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation

RACE — Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation

RE-DUAL PCI — Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention

RE-CIRCUIT — Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies

REHEARSE-AF — REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to screen for Atrial Fibrillation

RE-LY — Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy

ROCKET AF — Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation

SAME-TT₂R₂ — женский пол (1 балл), возраст <60 лет (1 балл), сопутствующие заболевания (наличие как минимум 2-х из следующих заболеваний: артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, хроническая сердечная недостаточность, перенесенный инсульт, заболевания легких, болезни почек или печени) (1 балл), препараты, взаимодействующие с варфарином (например, амиодарон) (1 балл), курение (>2 лет) (2 балла), неевропеидная раса (2 балла)

START — Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in AF

WOEST — What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting

Сообщества и организации

EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery) — Европейская ассоциация кардиоторакальных хирургов

EHRA (European Heart Rhythm Association) — Европейская ассоциация ритма сердца

ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов (ЕОК)

NYHA (New York Heart Association) — Нью-Йоркская ассоциация сердца

1. Предисловие

Клинические рекомендации оценивают и обобщают имеющиеся данные для того, чтобы предложить медицинскому работнику наилучшую стратегию лечения отдельно взятого пациента с определенным клиническим состоянием. Клинические рекомендации и другие рекомендательные документы призваны помочь медицинским работникам в их повседневной практике. Тем не менее окончательные решения должны приниматься ответственным медицинским работником с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей.

В последнее время Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и другими сообществами и орга-

низациями было выпущено значительное количество клинических рекомендаций. Из-за их влияния на клиническую практику врача были установлены критерии качества разработки рекомендательных документов для того, чтобы сделать все решения очевидными. Рекомендации по разработке и выпуску руководств ЕОК можно найти на веб-сайте (<http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК представляют собой официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

В дополнение к публикации клинических рекомендаций, ЕОК проводит программу наблюдательных исследований и международных регистров сердечно-сосудистых заболеваний и вмешательств,

которые призваны оценить диагностический/терапевтический процесс, использование ресурсов и соблюдение медицинскими работниками клинических рекомендаций. Целью регистров является обеспечение лучшего понимания медицинской практики в Европе и во всем мире на основе данных, полученных из рутинной клинической практики.

Кроме того, члены ЕОК разработали и внедрили в некоторые Рекомендации ряд индикаторов качества, которые призваны оценить уровень соблюдения клинических рекомендаций и могут быть использованы ЕОК, стационарами, представителями систем здравоохранения и профессиональными медицинскими работниками для оценки качества оказываемой помощи, а также в образовательных программах наряду с ключевыми положениями Рекомендаций для улучшения качества оказываемой помощи и показателей исходов.

Члены настоящей рабочей группы были выбраны ЕОК, включая представителей соответствующих групп узких специалистов ЕОК, с целью предоставления информации о лечении пациентов с соответствующими нозологиями. Отдельные эксперты в определенной области провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению пациентов с соответствующими нозологиями в соответствии с политикой Комитета ЕОК по практическим рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и терапевтических процедур, включая оценку соотношения риска и пользы. Уровень доказательности и сила рекомендаций конкретных вариантов лечения были взвешены и классифицированы в соответствии с заранее определенными шкалами (табл. 1 и 2). Эксперты по написанию

и рецензированию Рекомендаций предоставили необходимые декларации, которые могут стать реальными или потенциальными источниками конфликта интересов. С этими документами можно ознакомиться на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Любые изменения в декларациях интересов, возникающие в период написания документа, были учтены и обновлены. Рабочая группа получила всю финансовую поддержку от ЕОК без участия сторонних спонсоров.

КПР контролирует и координирует подготовку новых Рекомендаций. Комитет также несет ответственность за процесс одобрения настоящих Рекомендаций. Рекомендации утверждаются после пересмотра всеми экспертами, участвовавшими в разработке. Финальная версия рекомендательного документа одобрена КПР для публикации в *European Heart Journal*. Рекомендации были разработаны после тщательного изучения научных и медицинских данных и доказательств, имеющихся на момент их написания.

Задачами разработки Рекомендаций ЕОК также являются создание образовательных инструментов и реализация программ, направленных на создание карманных рекомендаций, кратких изложений в слайдах и карточках, буклетов с ценными сообщениями для неспециалистов и электронных версий для цифровых приложений (смартфоны и пр.). Вышеперечисленные варианты рекомендаций представляют собой сокращенную версию, поэтому для получения подробной информации пользователь должен иметь доступ к полнотекстовой версии рекомендаций, который находится в свободном доступе на веб-сайте ЕОК и *European Heart Journal*.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества	Рекомендуется или показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных или нескольких рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Национальным обществам рекомендуется получить одобрение, перевести и внедрить Рекомендации ЕОК. Программы внедрения рекомендаций необходимы, т.к. было показано, что применение соответствующих клинических рекомендаций положительно влияет на исход заболевания.

Медицинским работникам необходимо применять Рекомендации ЕОК в полной мере при осуществлении своих клинических суждений, при определении профилактических, диагностических или терапевтических стратегий. В то же время, Рекомендации ЕОК не отменяют индивидуальную ответственность медицинского работника за принятие надлежащих решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Кроме того, медицинский работник обязан в каждой стране ознакомиться с правилами и инструкциями по применению лекарств и устройств при их назначении.

2. Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) оказывает ощутимую нагрузку на пациентов, врачей и систему

здравоохранения. Значимые исследовательские усилия и ресурсы направлены на подробное изучение естественного течения ФП, механизмов, лежащих в основе ФП, и эффективных методов ее лечения (см. также *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: CardioMed*). На этом фоне постоянно появляются и публикуются новые данные.

С целью обеспечения мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с ФП и интерпретации полученных новых данных рабочая группа была составлена из следующих специалистов: кардиологов — экспертов в узких направлениях, кардиохирургов, специалистов по методологии и медицинских сестер.

В дополнение к стандартам для разработки рекомендаций, которые являются общими для всех рекомендаций ЕОК (см. Предисловие), Рабочая группа обсуждала каждый проект рекомендаций в ходе видеоконференций, посвященных конкретным главам, с последующими изменениями консенсуса и онлайн-голосованием по каждой рекомендации. В Рекомендации были включены только те данные, которые были одобрены большинством участников Рабочей группы ($\geq 75\%$).

2.1. Что нового в Рекомендациях 2020г?

Новые рекомендации

Рекомендации	Класс ^a
Рекомендации по диагностике ФП	
Для подтверждения диагноза необходимо документировать ФП на ЭКГ. Отсутствие видимых повторяющихся волн Р и нерегулярные R-R интервалы (если нет нарушения АВ проведения) на стандартной 12-канальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек является диагностическим подтверждением клинической ФП.	I
Рекомендации по структурированной характеристике ФП	
Структурированную характеристику ФП, включающую оценку риска инсульта, симптомов, бремени ФП и оценку субстрата, целесообразно проводить у всех пациентов с ФП для того, чтобы упростить ведение пациентов, информировать о принятии решения в отношении лечения и способствовать оптимальному ведению пациентов на разных уровнях здравоохранения.	Ila
Рекомендации по скринингу для выявления ФП	
При проведении скрининга ФП рекомендуется: • Лиц, проходящих скрининговое обследование, информировать о клиническом значении ФП и необходимости лечения при выявлении. • При положительном скрининге обеспечить структурированную схему обследований для подтверждения диагноза ФП и назначения оптимальной терапии. • Диагноз ФП подтвердить только после оценки врачом записи 12-канальной ЭКГ или фрагмента ЭКГ с одним отведением длительностью ≥ 30 сек.	I
Рекомендации по интегрированному подходу к ведению пациентов с ФП	
Рекомендуется регулярно учитывать ПИСП для оценки эффективности лечения и улучшения качества оказываемой помощи.	I
Рекомендации по профилактике тромбоэмболических событий при ФП	
Для оценки риска кровотечения на основе шкалы риска целесообразно рассмотреть шкалу HAS-BLED для устранения модифицируемых факторов риска и выявления пациентов высокого риска (HAS-BLED ≥ 3) с целью обеспечения раннего или более частого амбулаторного наблюдения.	Ila
Рекомендуется периодически проводить переоценку риска инсульта и кровотечения для принятия обоснованного решения о назначении лечения (например, назначение ОАК пациентам, которые вышли из группы низкого риска инсульта) и устранения потенциально модифицируемых факторов риска кровотечения.	I
У пациентов с ФП, изначально относящихся к группе низкого риска инсульта, первую повторную оценку риска инсульта следует провести через 4-6 мес. после исходного осмотра.	Ila
Предполагаемый риск кровотечения, при отсутствии абсолютных противопоказаний к терапии ОАК, сам по себе не должен служить основанием для принятия решения о применении ОАК с целью профилактики инсульта.	III
Клинические варианты ФП (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая, постоянная) не должны служить показанием к проведению профилактики тромбоэмболических событий.	III

Рекомендации по кардиоверсии	
Фармакологическая кардиоверсия ФП показана только гемодинамически стабильным пациентам после оценки риска тромбоэмболических осложнений.	I
Пациентам с синдромом слабости синусового узла, нарушением АВ проведения или удлинением QTc (>500 мсек) не следует рассматривать фармакологическую кардиоверсию до тех пор, пока риски развития проаритмических эффектов и брадикардии не будут изучены.	III
Рекомендации по контролю ритма/катетерной абляции ФП	
<i>Общие рекомендации</i>	
Для принятия решения о катетерной абляции ФП рекомендуется учесть и обсудить с пациентом риски, ассоциированные с процедурой, и большие факторы риска рецидива ФП после абляции.	I
Повторные процедуры абляции следует рассмотреть у пациентов с рецидивом ФП, если после первой процедуры ИЛВ улучшились симптомы.	Ila
<i>Катетерная абляция ФП после неэффективной антиаритмической терапии</i>	
Катетерную ИЛВ для контроля ритма следует рассмотреть после неэффективности или непереносимости лечения бета-блокаторами с целью улучшения симптомов рецидивов ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП.	Ila
<i>Первая линия терапии</i>	
Катетерную ИЛВ следует/можно рассмотреть в качестве первой линии терапии с целью контроля ритма для улучшения симптомов у отдельных групп пациентов с симптомами:	Ila
• Эпизодами пароксизмальной ФП, или	
• Персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива ФП как альтернативу ААП I и III классов, учитывая выбор пациента, пользу и риски.	Ilb
<i>Методы и технологии</i>	
Можно рассмотреть нанесение дополнительных линий абляции вне легочных вен (зоны с низкой амплитудой, фрагментированная активность, эктопические фокусы, роторы и пр.), но их роль до конца не установлена.	Ilb
<i>Изменение образа жизни и другие стратегии лечения, направленные на улучшение результата абляции</i>	
Как часть стратегии контроля ритма рекомендованы строгий контроль факторов риска и устранение триггеров.	I
Рекомендации по управлению риском инсульта в период кардиоверсии	
Рекомендуется объяснять пациентам и указывать на важность приверженности терапии и постоянного приема НОАК до и после кардиоверсии.	I
У пациентов с длительностью эпизода ФП >24 ч, направленных на кардиоверсию, терапевтическую антикоагулянтную терапию следует продолжить как минимум в течение 4 нед., даже после успешного восстановления синусового ритма (через 4 нед. решение о продолжении терапии ОАК принимается на основании наличия факторов риска инсульта).	Ila
У пациентов с установленной длительностью эпизода ФП ≤24 ч и низким риском развития инсульта (CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 баллов у мужчин или 1 балл у женщин) можно избежать назначения постпроцедурной антикоагулянтной терапии на 4 нед.	Ilb
Рекомендации по управлению риском инсульта в перипроцедурном периоде	
У пациентов с ФП и факторами риска инсульта, не получающих терапию ОАК перед абляцией, рекомендуется профилактика инсульта, включающая инициацию антикоагулянтной терапии:	I
• Предпочтительно, терапевтическая антикоагуляция как минимум в течение 3 нед. до абляции, или	
• Выполнение ЧПЭхоКГ перед абляцией для исключения тромба в полости сердца как альтернатива терапии ОАК.	Ila
Пациентам, направленным на катетерную абляцию ФП, получавшим антикоагулянтную терапию варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном, рекомендуется выполнение процедуры абляции без отмены ОАК.	I
Рекомендации по долгосрочной антиаритмической терапии	
Пациентам, получающим соталол, рекомендуется тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других факторов риска развития аритмогенного эффекта.	I
У пациентов, получающих флекаинид в качестве терапии длительного контроля ритма, целесообразно рассмотреть сопутствующее назначение препаратов, замедляющих АВ проведение (при хорошей переносимости).	Ila
Можно рассмотреть соталол в качестве терапии длительного контроля ритма у пациентов с нормальной функцией ЛЖ или с ИБС при условии, что будет выполняться тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других проаритмических факторов риска.	Ilb
Рекомендации по изменению образа жизни и лечению факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП	
Выявление и лечение факторов риска и сопутствующих заболеваний как неотъемлемая часть алгоритма лечения ФП рекомендована всем пациентам с ФП.	I
Для снижения "нагрузки" (бремени) ФП и выраженности симптомов рекомендуется модификация образа жизни и целенаправленное лечение интеркуррентных состояний.	I
Периодический скрининг ФП рекомендуется всем пациентам с АГ.	I
Следует рассмотреть периодический скрининг ФП у пациентов с СОАС.	Ila
Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ОКС, ЧКВ или ХКС	
<i>Рекомендации пациентам с ФП и ОКС</i>	
Пациентам с ФП и ОКС, перенесшим неосложненное ЧКВ, рекомендована ранняя отмена аспирина (≤1 нед.) и продолжение ДАТ ОАК и ингибитором P2Y ₁₂ (предпочтительно клопидогрел) в течение 12 мес. вне зависимости от типа стента, если риск тромбоза стента низкий, или опасения по поводу развития риска кровотечения преобладают над риском тромбоза стента.	I
<i>Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ХКС после ЧКВ</i>	
После неосложненного ЧКВ рекомендована ранняя отмена (≤1 нед.) аспирина и продолжение ДАТ ОАК и клопидогрелем до 6 мес. вне зависимости от типа стента, если риск тромбоза стента низкий или опасения по поводу развития риска кровотечения преобладают над риском тромбоза стента.	I
Рекомендации по ведению пациентов с активным кровотечением	
Следует рассмотреть введение четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса пациентам с ФП и тяжелым кровотечением на терапии АВК.	Ila

Рекомендации по ведению пациентов с ФП во время беременности	
<i>Острое лечение</i>	
Беременным женщинам с ГКМП и персистирующей ФП следует рассмотреть проведение кардиоверсии.	Ila
Можно рассмотреть в/в введение ибутилида или флекаинида с целью купирования ФП пациентам со стабильной гемодинамикой и без структурной патологии сердца.	Ilb
<i>Долгосрочное ведение (пероральный прием лекарств)</i>	
При неэффективности препаратов, замедляющих АВ проведение, следует рассмотреть назначение флекаинида, пропафенона или соталола.	Ila
При неэффективности контроля ЧСС бета-блокаторами следует рассмотреть назначение дигоксина или верапамила.	Ila
Рекомендации по ведению пациентов с послеоперационной ФП	
Следует рассмотреть длительную терапию ОАК для профилактики тромбозмболических событий пациентам с послеоперационной ФП и риском развития инсульта после внесердечных хирургических вмешательств с учетом ожидаемой клинической пользы терапии ОАК и предпочтений пациента.	Ila
Бета-блокаторы не должны рутинно назначаться пациентам, перенесшим внесердечные хирургические вмешательства, для профилактики послеоперационной ФП.	III
Рекомендации по ФП относительно различий, связанных с полом	
Пациентам мужского и женского пола рекомендуется предлагать аналогичные методы обследования и лечения с целью профилактики инсульта и других осложнений ФП.	Ila
Рекомендации по оценке качества оказываемой помощи пациентам с ФП	
Практикующим врачам и учреждениям следует рассмотреть внедрение инструментов оценки качества оказываемой помощи и выявление возможностей для улучшения качества и исходов лечения пациентов с ФП.	Ila

Примечание: ^a — класс рекомендаций.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, в/в — внутривенный, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДАТ — двойная антиагрегантная (антитромботическая) терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛВ — изоляция легочных вен, КлКр — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, НОАК — не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПИСП — показатели исходов, сообщаемые пациентами, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины), HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенности к нему, лабильное МНО, возраст >65 лет, употребление алкоголя, прием препаратов, предрасполагающих к кровотечению, P2Y₁₂ — рецептор тромбоцитов, QTc — скорректированный интервал QT.

Изменения в клинических рекомендациях

Рекомендации по интегрированному подходу ведения пациентов с ФП			
2020	Класс^a	2016	Класс^a
Для оптимизации совместного принятия решений по специализированным методам лечения ФП врачам рекомендуется: • Информировать пациента о преимуществах/ограничениях и пользе/риске рассматриваемого варианта лечения; • Обсудить с пациентом потенциальное бремя лечения и учесть субъективное восприятие пациентом бремени лечения при принятии решения.	I	Роль пациента в процессе принятия решений в ходе лечения ФП должна иметь центральное значение с целью оптимизации терапии, исходя из индивидуальных предпочтений пациента, а также повышения приверженности к долгосрочной терапии.	Ila
Рекомендации по профилактике тромбозмболических событий при ФП			
Всем пациентам с ФП для оценки риска кровотечения рекомендовано использование шкал риска кровотечения с целью определения немодифицируемых и устранения модифицируемых факторов риска, а также выявления пациентов с потенциально высоким риском кровотечения для обеспечения раннего или более частого амбулаторного наблюдения.	I	Риск крупных кровотечений у пациентов с ФП, принимающих оральные антикоагулянты, должен оцениваться с учетом модифицируемых факторов.	Ila
Для пациентов, получающих терапию АВК с низким ВТД МНО (например, ВТД <70%), рекомендуются следующие опции лечения: • Переход на НОАК при условии хорошей приверженности и регулярности приема терапии, или • Обеспечить улучшение показателей ВТД (например, обучение/консультирование и более частые проверки МНО).	I Ila	У пациентов с ФП, уже принимающих АВК, можно осуществить перевод на терапию НОАК, если показатель ВТД плохо контролируется несмотря на хорошую приверженность, или если имеется предпочтение пациента при отсутствии противопоказаний для НОАК (например, протезированные клапаны).	 Ilb
Рекомендации по контролю ритма/катетерной абляции ФП			
<i>Катетерная абляция ФП после неэффективной антиаритмической терапии</i>			
Катетерная ИЛВ с целью контроля ритма после неэффективного лечения или непереносимости ААП I и III классов рекомендуется для улучшения симптомов рецидивов ФП пациентам с: • Пароксизмальной ФП, или • Персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива, или • Персистирующей ФП с большими факторами риска рецидива.	I	Решение о проведении катетерной или хирургической абляции должно приниматься при участии мультидисциплинарной команды специалистов у пациентов с симптоматической персистирующей или длительно персистирующей ФП, рефрактерной к терапии антиаритмическими, с целью улучшения контроля симптомов, учитывая выбор пациента, а также потенциальное соотношение риска и пользы.	Ila

Первая линия терапии			
Катетерная абляция ФП: • Рекомендуется с целью обратного ремоделирования дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП, когда высока вероятность развития тахи-индуцированной кардиомиопатии вне зависимости от симптомов. • Следует рассмотреть у отдельных пациентов с СН и низкой ФВЛЖ для улучшения выживаемости и уменьшения количества госпитализаций, связанных с СН.	I	Абляцию ФП следует рассматривать у пациентов с симптомной ФП и СНнФВ для улучшения симптомов и сердечной функции при подозрении на тахи-индуцированную кардиомиопатию.	Ila
	Ila		
Методы и технологии			
Электрическую ИЛВ рекомендуется выполнять во время всех процедур абляции ФП.	I	Целью процедуры катетерной абляции является достижение полной ИЛВ с использованием радиочастотной энергии или криотермических баллонных катетеров.	Ila
Если у пациента в анамнезе имеет место КТИ-зависимое ТП, или если типичное ТП индуцировано во время абляции, можно рассмотреть абляцию КТИ.	Ilb	Следует рассмотреть вопрос о проведении абляции типичного ТП для предотвращения рецидивирующего ТП в рамках процедуры абляции ФП, при условии, что оно документировано ранее или зарегистрировано во время абляции ФП.	Ila
Изменение образа жизни и другие стратегии лечения, направленные на улучшение результата абляции			
Рекомендуется снижение массы тела пациентам с ожирением и ФП, в частности, если пациенты направлены на абляцию ФП.	I	Пациентам с ФП и ожирением следует рекомендовать снижение веса в комплексе с коррекцией других ФР с целью снижения количества эпизодов ФП и уменьшения симптомов.	Ila
Рекомендации по управлению риском инсульта в период кардиоверсии			
Пациентам, направленным на кардиоверсию, рекомендуется терапия НОАК; эффективность и безопасность, как минимум, сопоставима с варфарином.	I	Антикоагуляцию гепарином или НОАК следует начинать как можно скорее перед каждой кардиоверсией ФП или ТП.	Ila
Рекомендации по управлению риском инсульта в перипроцедурном периоде			
После катетерной абляции ФП рекомендуется: • Антикоагулянтная терапия варфарином или НОАК как минимум в течение 2 мес. после абляции и • Длительная антикоагулянтная терапия >2 мес. после абляции, основанная на профиле риска развития инсульта CHA₂DS₂-VASc, а не на очевидном успехе или неэффективности процедуры абляции.	I	Все пациенты должны получать ОАК в течение ≥8 нед. после катетерной абляции.	Ila
Рекомендации по долгосрочной антиаритмической терапии			
Амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма всем пациентам с ФП, включая пациентов с СНнФВ. Однако из-за высокого риска развития внесердечных токсических эффектов следует рассмотреть другие ААП в качестве первой линии терапии, когда это возможно.	I	Амиодарон более эффективен в предотвращении рецидивов ФП, чем другие антиаритмики, однако внесердечные токсические эффекты при этом распространены и со временем увеличиваются. По этой причине в первую очередь следует рассматривать назначение других ААП.	Ila
Рекомендации по изменению образа жизни и лечению факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП			
Пациентам с АГ и ФП рекомендуется строгий контроль АД с целью профилактики рецидивов ФП, инсульта и кровотечения.	I	У пациентов с АГ, получающих антикоагулянтную терапию, для снижения риска кровотечения следует обеспечить адекватный контроль АД.	Ila
Следует рассмотреть регулярные физические нагрузки для профилактики приступов и рецидивов ФП, исключая чрезмерные продолжительные нагрузки, которые, наоборот, могут способствовать развитию ФП.	Ila	Умеренная регулярная физическая активность рекомендуется для предотвращения ФП, в то время как спортсменам нужно разъяснить, что длительное интенсивное участие в спортивных соревнованиях может способствовать возникновению ФП.	I
Можно рассмотреть оптимальную терапию СОАС для снижения риска развития, прогрессирования, рецидивов ФП и улучшения симптоматики.	Ilb	Необходима оптимальная терапия, направленная на коррекцию обструктивного ночного апноэ, с целью уменьшения частоты рецидивов ФП и улучшения контроля заболевания.	Ila
Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП после ВЧК			
Пациентам с ФП и высоким риском ишемического инсульта начало (возобновление) терапии ОАК (НОАК более предпочтительны, чем АВК) следует рассмотреть совместно с неврологами/специалистами по инсульту после: • Травма-ассоциированного ВЧК, • Острого спонтанного ВЧК (субдурального, субарахноидального или интрацеребрального кровотечения) после тщательной оценки рисков и преимуществ.	Ila	После ВЧК у пациентов с ФП прием оральных антикоагулянтов может быть возобновлен через 4-8 нед. при условии, что причина кровотечения или значимые ФР устранены или контролируются.	Ilb

Рекомендации по ведению пациентов с послеоперационной ФП			
Следует рассмотреть длительную терапию ОАК для профилактики тромбоэмболических событий пациентам с послеоперационной ФП и рисками развития инсульта после внесердечных хирургических вмешательств с учетом ожидаемой клинической пользы терапии ОАК и предпочтений пациента.	IIb	Долгосрочная антикоагулянтная терапия должна рассматриваться у пациентов с ФР инсульта, перенесших кардиохирургическую операцию, учитывая индивидуальный риск инсульта и кровотечения.	Ila

Примечание: ^a — класс рекомендаций.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, ВЧК — внутрисердечное кровотечение (кровоизлияние), ИЛВ — изоляция легочных вен, КТИ — кавотрикуспидальный истмус, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТП — трепетание предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

3. Определение и диагностика фибрилляции предсердий

3.1. Определение

Определение ФП дано в таблице 3.

Таблица 3

Определение ФП

	Определение
ФП	Суправентрикулярная тахикардия, характеризующаяся некоординированной электрической активностью предсердий и, как следствие, их неэффективным сокращением. <i>Электрокардиографические характеристики ФП включают в себя:</i> • Нерегулярные R-R интервалы (когда АВ проведение не нарушено), • Отсутствие отчетливых повторяющихся волн Р, и • Нерегулярную активность предсердий.
	Термины, используемые в настоящее время
Клиническая ФП	<i>Симптомная или асимптомная ФП, документированная на поверхностной ЭКГ.</i> Для постановки диагноза ФП минимальная продолжительность ЭКГ-записи должна быть ≥30 сек, или ФП должна быть определена на ЭКГ в 12 отведениях [1, 2].
ЭЧПР/субклиническая ФП	Относится к пациентам без симптомов, связанных с ФП, у которых клиническая ФП не была ранее выявлена (т.е. нет записи поверхностной ЭКГ с ФП), см. также Раздел 3.3. ЭЧПР (АНРЕ) — это эпизоды частого предсердного ритма, удовлетворяющие заданным критериям частых предсердных событий, детектированные с предсердного канала ИАУ, которые позволяют проводить автоматизированный непрерывный мониторинг предсердного ритма и хранить данные. ЭЧПР, зарегистрированные по данным ИАУ, необходимо просматривать, т.к. некоторые ЭЧПР могут быть электрическими артефактами или ложноположительными записями. Субклиническая ФП — включает в себя ЭЧПР, подтвержденные как ФП, ТП или ПТ, или эпизоды ФП, детектированные по данным имплантируемых кардиомониторов или носимых мониторов, и подтвержденные визуальным просмотром внутрисердечных электрограмм или ЭКГ-зарегистрированного ритма.

Программируемая устройством частота для диагностики ЭЧПР составляет ≥175 уд./мин, однако специфическая частота для диагностики субклинической ФП еще не установлена.

Критерий длительности ЭЧПР обычно устанавливается в ≥5 мин (в основном с целью уменьшения включения артефактов), тогда как в исследованиях с изучением связи между субклинической ФП и тромбоэмболическими событиями устанавливался более широкий диапазон пороговых значений длительности субклинической ФП (от 10-20 сек до >24 ч). Сообщаемая длительность эпизода относится либо к самому продолжительному единичному эпизоду, либо, чаще, к общей длительности ЭЧПР/субклинической ФП в течение определенного периода мониторинга.

Термины ЭЧПР и субклиническая ФП часто используются как синонимы, хотя и не являются абсолютно идентичными событиями (в настоящих Рекомендациях используется объединенный термин ЭЧПР/субклиническая ФП) [3-5].

В то время как большая часть доказательной базы из РКИ подразумевает исключительно подходы к ведению пациентов с «клинической» ФП (т.е. ЭКГ-документация ФП является обязательным критерием включения в РКИ), данных об оптимальном ведении пациентов с ЭЧПР и субклинической ФП недостаточно. Поэтому ФП в настоящее время определяется как «клиническая» или как ЭЧПР/субклиническая, пока не получены результаты ряда текущих РКИ, которые, как ожидается, предоставят информацию о ведении пациентов с ЭЧПР и субклинической ФП.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ИАУ — имплантируемые антиаритмические устройства, ПТ — предсердная тахикардия, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма (АНРЕ — atrial high rate episodes).

3.2. Диагностические критерии фибрилляции предсердий

Для подтверждения диагноза необходимо документировать ФП на электрокардиограмме (ЭКГ). Условно, эпизод с продолжительностью ≥ 30 сек является диагностическим критерием клинической ФП [6].

Рекомендации по диагностике ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Для подтверждения диагноза необходимо документировать ФП на ЭКГ. • Отсутствие видимых повторяющихся волн Р и нерегулярные R-R интервалы (если нет нарушения АВ проведения) на стандартной 12-канальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек является диагностическим подтверждением клинической ФП [6].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

3.3. Диагностика эпизодов частого предсердного ритма/субклинической фибрилляции предсердий

Различные имплантированные устройства и носимые мониторы позволяют детектировать эпизоды частого предсердного ритма (ЭЧПР)/субклинической ФП (рис. 1) [3]. Вероятность выявления ЭЧПР/субклинической ФП на поверхностной ЭКГ низкая ввиду непродолжительности записи ЭКГ [7].

При обнаружении ЭЧПР/субклинической ФП по данным опроса имплантированных антиаритмических устройств (ИАУ)/носимых мониторов рекомендуется проверить электрограммы/записи ЭКГ на предмет артефактов или других причин необоснованного детектирования [8, 9].

4. Эпидемиология

ФП является наиболее распространенной устойчивой сердечной аритмией у взрослых во

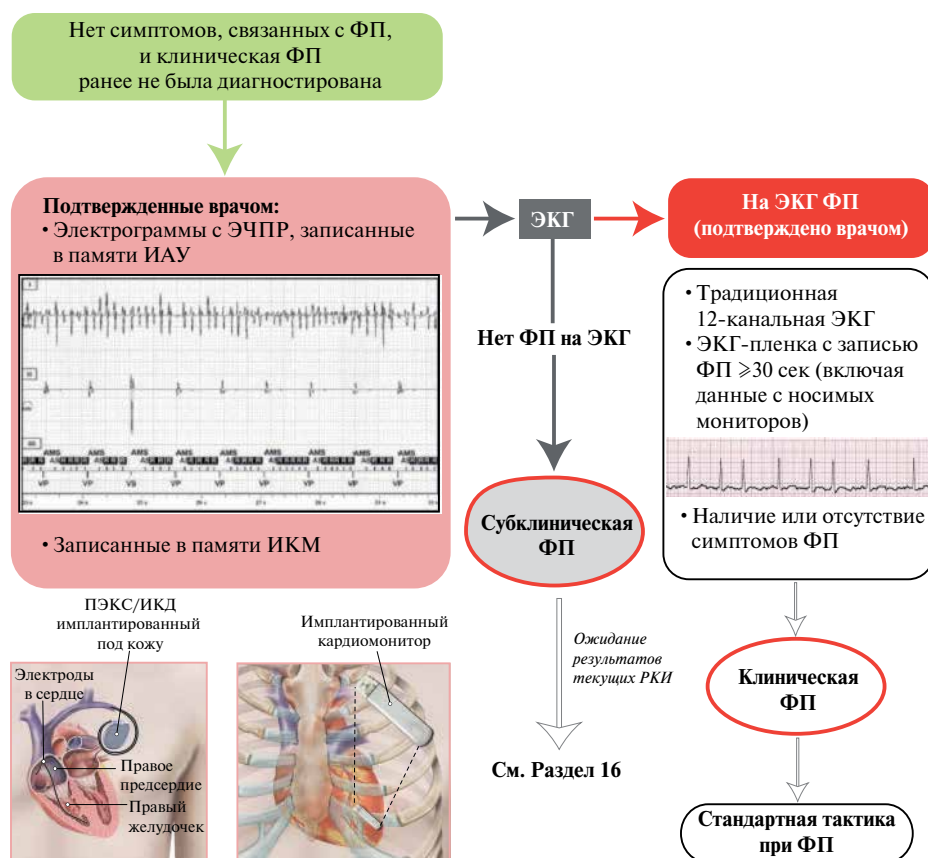


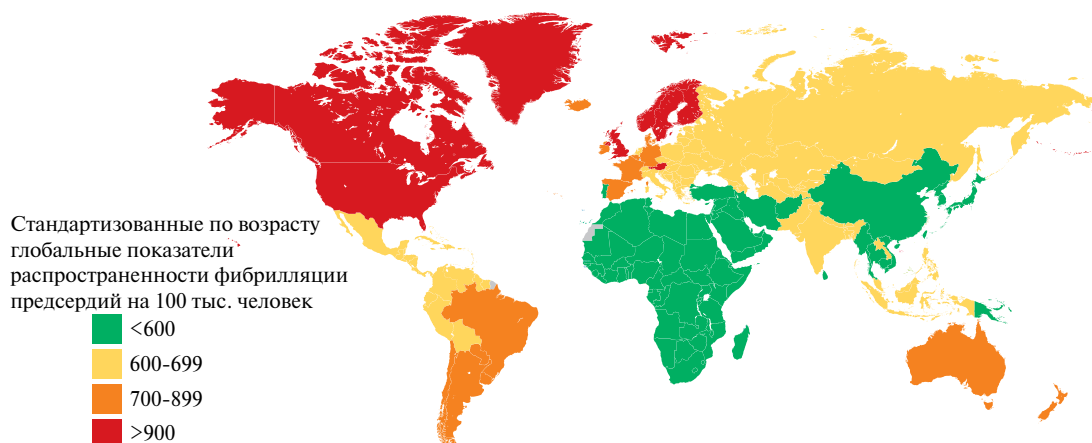
Рис. 1. Диагностика ЭЧПР/субклинической фибрилляции предсердий. ИАУ с предсердным электродом обладают возможностью мониторинга предсердного ритма и сохранения данных в памяти устройства. У ИКМ нет внутрисердечных электродов, однако непрерывный мониторинг, запись и анализ электрической сердечной активности проводится с одного биполярного поверхностного ЭКГ-отведения на основании специфических алгоритмов.

Левое изображение: ПЭКС с правопредсердным электродом и желудочковым электродом в верхушке правого желудочка. Помимо стимуляции, эти электроды обладают возможностью детекции активности соответствующей камеры сердца. Устройство также обладает возможностью детекции заранее программируемых событий, таких как ЭЧПР.

Правое изображение: подкожный ИКМ: это устройство не обладает внутрисердечными электродами и записывает одноканальную, биполярную, поверхностную ЭКГ с встроенными алгоритмами детекции ЭЧПР или ФП.

Сокращения: ИАУ — имплантированные антиаритмические устройства, ИКД — имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ИКМ — имплантируемый кардиомонитор, ПЭКС — постоянный электрокардиостимулятор, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма.

ГЛОБАЛЬНАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФП
(в 2016г во всем мире 43,6 млн человек имели ФП/ТП)



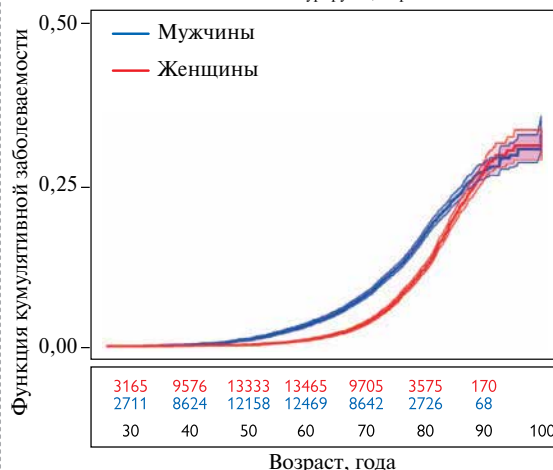
РИСК ФП В ТЕЧЕНИЕ ЖИЗНИ
1 из 3 человек



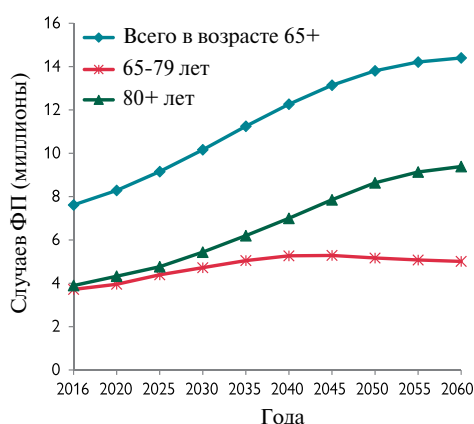
европейского происхождения в возрасте 55 лет
37,0% (34,3%-39,6%)

ФП чаще встречается у мужчин

Кривые кумулятивной заболеваемости и 95% ДИ для ФП у женщин и мужчин с показателем смертности в качестве конкурирующего риска



Прогнозируемое увеличение распространенности ФП среди пожилых людей в ЕС в 2016-2060гг



Пожизненный риск развития ФП увеличивается с увеличением бремени факторов риска^a

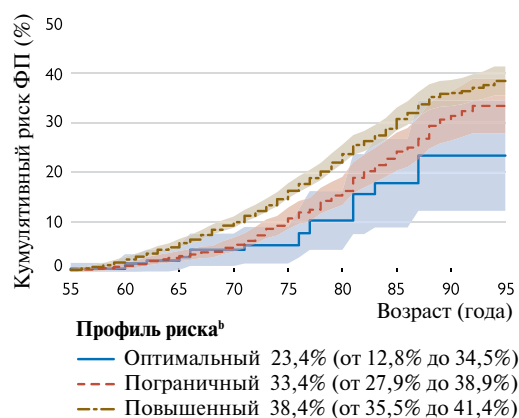


Рис. 2. Эпидемиология ФП: распространенность (верхняя панель) [10-20]; риск развития ФП в течение жизни и прогнозируемый рост заболеваемости и распространенности (нижняя панель) [19, 21-34].

Примечание: ^a — курение, употребление алкоголя, индекс массы тела, АД, сахарный диабет (тип 1 или 2) и инфаркт миокарда или сердечная недостаточность в анамнезе, ^b — профиль риска: оптимальный — все факторы риска отсутствуют или находятся в пределах нормы; пограничный — нет повышенных факторов риска, но >1 пограничного фактора риска; повышенный — >1 повышенный фактор риска.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЕС — Европейский Союз, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.



Рис. 3. Комплекс факторов риска развития ФП [10, 22, 33, 35-72] (Полный перечень в дополнительной таблице 1).

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

всем мире [10] (рис. 2, верхняя панель). ФП ассоциирована со значительной заболеваемостью и смертностью, что оказывает ощутимую нагрузку на пациентов, общественное здоровье и экономику здравоохранения (рис. 2, нижняя панель) (дополнительный раздел 1).

В настоящее время предполагаемая распространенность ФП у взрослого населения составляет от 2% до 4% [10]. Ожидается рост распространенности в 2,3 раза [11-13] из-за увеличения продолжительности жизни населения в целом, а также ввиду активного поиска недиагностированной ФП [15]. Возраст является ведущим фактором риска ФП, но также важную роль играет увеличение нагрузки (бремени) других сопутствующих состояний, таких как артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет (СД), сердечная недостаточность (СН), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая болезнь почек (ХБП) [21], ожирение и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [22-26]. Модифицируемые факторы риска вносят значительный вклад в развитие и прогрессирование ФП [27, 28] (рис. 3). Стандартизованная по возрасту частота, распространенность и риск развития ФП в течение жизни ниже у женщин, чем у мужчин, и у неевропеоидных когорт пациентов по сравнению с европеоидными [10, 14-20]. Предыдущая оценка риска развития ФП в течение жизни, представляющая как у 1 из 4 человек [29, 30], недавно была пересмотрена и теперь составляет 1 из 3 человек европейского происхождения с возрастом начала заболевания в 55 лет [31, 32]. Риск развития ФП зависит от возраста, генетических и (суб)клинических

факторов риска [10, 33, 34]. Наблюдаемое влияние бремени клинических факторов риска/множественных сопутствующих состояний (рис. 3, нижняя панель [31]) предполагает, что раннее вмешательство и изменение модифицируемых факторов риска может снизить распространенность ФП.

4.1. Прогнозирование вероятности развития фибрилляции предсердий

Выявление лиц с повышенным риском развития ФП может облегчить осуществление профилактических мер и программ скрининга, направленных на раннее выявление ФП, например, в подгруппах высокого риска, таких как пациенты, перенесшие инсульт [73]. Были разработаны различные шкалы, прогнозирующие развитие впервые выявленной ФП (дополнительная таблица 2), но ни одна из них не нашла широкого применения в клинической практике.

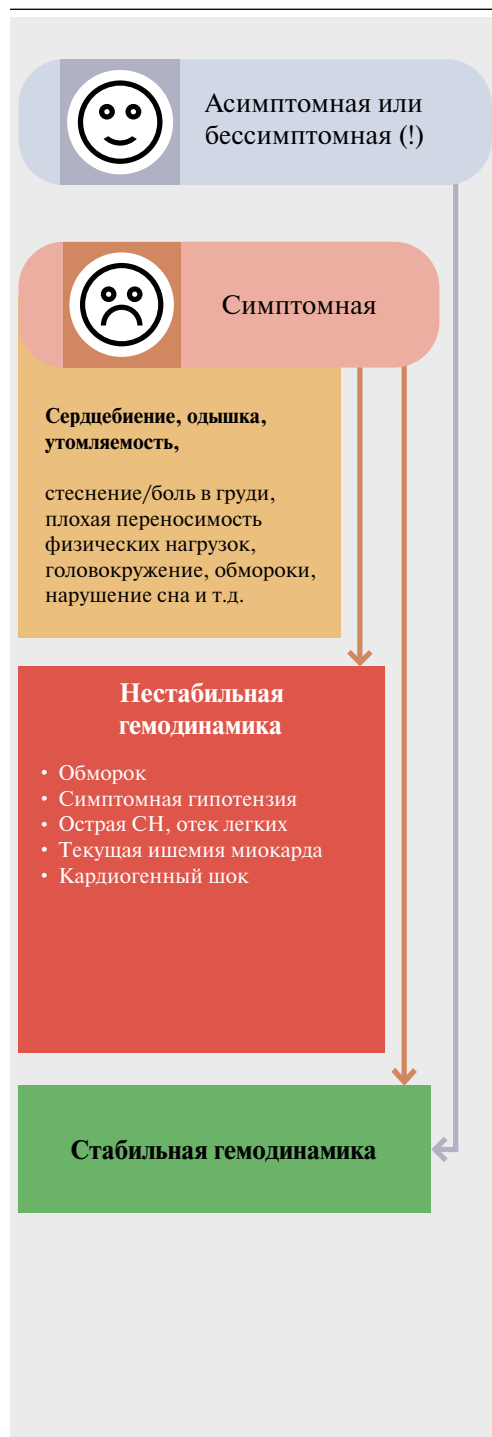
4.2. Патофизиология фибрилляции предсердий

Сложное взаимодействие триггеров, факторов, способствующих поддержанию ФП, и субстрата, приводящие к возникновению ФП, приведено на дополнительном рисунке 1.

5. Клинические проявления фибрилляции предсердий

Клиническая картина ФП и исходов, связанных с ФП, показаны на рисунке 4 (см. также дополнительный раздел 2 и дополнительный бокс 1).

Клиническая картина



Исходы, связанные с ФП

Исход, связанный с ФП	Частота приступов ФП	Механизм(ы)
Смерть 	1,5-3,5 кратное увеличение	Повышенный риск смерти, связанной с: • СН, сопутствующими заболеваниями • Инсультом
Инсульт 	20-30% всех ишемических инсультов, 10% криптогенных инсультов	• Кардиоэмболический или • Связанный с атеросклерозом сосудов
Дисфункция ЛЖ/Сердечная недостаточность 	У 20-30% пациентов с ФП	• Частый желудочковый ритм • Нерегулярные сокращения желудочков • Основная причина ФП
Когнитивная дисфункция/Сосудистая деменция 	ОР 1,4/1,6 (независимо от анамнеза инсульта)	• Поражения белого вещества головного мозга, воспаление • Гипоперфузия • Микроэмболия
Депрессия 	Депрессия в 16-20% случаях (даже суицидальные мысли)	• Выраженные симптомы, снижение качества жизни • Побочные эффекты лекарств
Снижение качества жизни 	>60% пациентов	• Связанное с бременем ФП, сопутствующими заболеваниями, психологическим функционированием и приемом лекарств • Проблемный тип личности
Госпитализации 	10-40% от количества ежегодных госпитализаций	• Ведение ФП, симптомов связанных с СН, ИМ или ФП • Осложнения, связанные с лечением

Рис. 4. Клинические проявления ФП и исходы, связанные с ФП [10, 31, 74-140].

Пациенты с ФП могут иметь различные симптомы [92, 108, 109, 128, 131], но 50-87% пациентов изначально асимптомны [75, 82, 88, 111, 117, 120, 125, 127], с, вероятно, менее благоприятным прогнозом [79, 82, 87, 88, 117, 119, 127, 134, 139]. Симптомы впервые выявленной ФП менее изучены [92, 105, 108, 109, 127], могут меняться в зависимости от тактики лечения [119], а рецидивы чаще асимптомны [113].

Инсульт/системная эмболия: ежегодный риск инсульта, связанный с ФП, зависит от сопутствующих заболеваний [78, 84, 85, 91, 106, 112]. Кардиоэмболические ФП-ассоциированные инсульты обычно серьезные, чаще рецидивируют, смертельны или приводят к постоянной утрате трудоспособности [10, 83, 115]. В популяционном регистре пациенты с впервые выявленной ФП также имели высокую частоту системных эмболий [89].

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и СН: множественные ФП-ассоциированные механизмы/повреждения миокарда могут приводить к дисфункции ЛЖ и СН [102, 138], что, в свою очередь, приводит к высокой распространенности и частоте развития СН у пациентов с ФП. Имея общие факторы риска, ФП и СН часто сосуществуют, или могут провоцировать/усугублять течение друг друга, что приводит к значительно большей смертности, чем любое из этих состояний по отдельности [140].

Госпитализации: примерно 30% пациентов с ФП имеют как минимум одну госпитализацию, а 10% имеют ≥ 2 госпитализаций в год [99, 110, 129], что в два раза выше вероятности госпитализации лиц без ФП соответствующего возраста и пола (37,5% vs 17,5%, соответственно) [98]. В общенациональной когорте пациентов ФП была основной причиной госпитализации у 14% пациентов, но при этом внутрибольничная летальность составила $< 1\%$ [101]. Наиболее частыми причинами госпитализации пациентов с ФП были сердечно-сосудистые заболевания (49%), несердечно-сосудистые причины (43%) и кровотечения (8%) [129].

Качество жизни и функциональный статус: $> 60\%$ пациентов с ФП имеют значимое снижение качества жизни/толерантности к физической нагрузке [81, 88, 136], но только 17% пациентов имеют симптомы инвалидности [88]. Качество жизни значительно ниже у женщин [81, 107, 114, 124], молодых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями [118]. «Нагрузка» (бремя) ФП [100] также может влиять на качество жизни пациентов, но только психологическое состояние неизменно предсказывает симптомы и качество жизни (под термином «бремя ФП» подразумевается отношение длительность ФП, поделенная на длительность наблюдения) [136]. У пациентов с ФП чаще развиваются тревожные расстройства [126], большая частота и длительность симптомов депрессии [123] и более низкое качество жизни, особенно у пациентов с проблемным типом личности (тип D) [103]. Ключевые симптомы и факторы качества жизни имеют важное значение в отношении определения оптимальной тактики лечения ФП. Также важно подтвердить, что симптомы связаны именно с ФП или, в случае их отсутствия, исключить подосознательную адаптацию к жизни с неоптимальным уровнем физической активности, задав вопрос о наличии одышки или утомляемости при нагрузке и учесть возможные улучшения после кардиоверсии.

Когнитивная дисфункция/деменция: ФП может приводить к когнитивным нарушениям, варьирующимся от легкой дисфункции до деменции [97, 104, 141], развивающимся на фоне клинически выраженного или асимптомного инсульта, или путем осуществления недостаточно изученных не-инсульт-зависимых механизмов [94, 96, 97, 122]. Исследования с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) показали, что ФП ассоциирована с более чем двукратным увеличением шансов иметь бессимптомную церебральную ишемию [90, 121, 142]. В недавнем опубликованном консенсусе были суммированы имеющиеся данные [86].

Смертность: ФП независимо ассоциирована с двукратным увеличением риска общей смертности у женщин и с 1,5-кратным увеличением у мужчин [77, 80, 130, 137] с общим увеличением риска смертности в 3,5 раза [31]. Важную роль играют сопутствующие состояния, в то время как механическое объяснение этой связи многогранно [95]. В недавнем исследовании наиболее частыми причинами смерти у пациентов с ФП были СН (14,5%), злокачественные новообразования (23,1%) и инфекция/сепсис (17,3%), тогда как смертность от инсульта составила всего лишь 6,5% [76]. Эти и другие недавние исследования указывают на то, что для снижения смертности от ФП, помимо антикоагулянтной терапии и лечения сердечной недостаточности, необходимо активно лечить другие сопутствующие заболевания [77, 93, 116, 133].

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 4

Классификация ФП

Подтип ФП	Определение
Впервые диагностированная	ФП, которая не была диагностирована ранее, независимо от продолжительности аритмии или тяжести связанных с ней симптомов.
Пароксизмальная ФП	ФП, которая прекращается спонтанно или дополнительным вмешательством в течение 7 сут. от начала эпизода.
Персистирующая	ФП, которая длится > 7 сут., включая эпизоды, купированные кардиоверсией или медикаментозно спустя ≥ 7 сут.
Длительно персистирующая	Длительный эпизод ФП > 1 года при условии выбора стратегии контроля ритма.
Постоянная	Форма ФП, когда совместно с пациентом и врачом принято согласованное решение не осуществлять попытки восстановления/удержания синусового ритма. Постоянная форма ФП представляет собой отношение пациента и врача к тактике ведения, а не патофизиологическую основу аритмии, также этот подтип не следует применять, если речь идет о стратегии контроля ритма антиаритмическими препаратами или катетерной аблацией. Однако, если будет принято решение в пользу стратегии контроля ритма, то аритмия будет переклассифицирована на «длительно персистирующую ФП».
Термины, которые не следует больше употреблять	
Идиопатическая ФП	Исторический термин. Накопленные знания о патофизиологии ФП показывают, что у каждого пациента есть причина ФП. Следовательно, этот термин может потенциально вводить в заблуждение и его использования следует избегать [147].
Клапанная/неклапанная ФП	Различает пациентов с умеренным/тяжелым митральным стенозом и с механическим протезом сердечного клапана (клапанов) от других пациентов с ФП, но может также вводить в заблуждение [148], и его использования следует избегать.
Хроническая ФП	Имеет различные определения и не должен использоваться в популяции пациентов с ФП.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

6. Подтипы, «нагрузка» (бремя) и прогрессирование фибрилляции предсердий

6.1. Классификация фибрилляции предсердий

Были предложены различные классификации ФП, но, традиционно, выделяют пять подтипов ФП в зависимости от клинического проявления, продолжительности и спонтанного прекращения эпизодов ФП (табл. 4) [143].

У пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП для классификации следует использовать наиболее часто наблюдаемый подтип. Однако кли-

нически определенный подтип ФП не всегда соотносится с нагрузкой ФП, определяемой по данным длительного мониторингирования ЭКГ [144–146].

Другие классификации отражают наличие симптомов (асимптомной ФП считается ФП, выявленная при периодической 12-канальной ЭКГ или записи ритма у асимптомных пациентов) и основного заболевания (например, послеоперационная ФП, см. Раздел 11.19). Классификация ФП, основанная на предрасполагающих факторах, может помочь в ведении пациентов, однако данных в пользу такой стратегии в клинической практике недостаточно (дополнительная таблица 3). Термины, которые больше

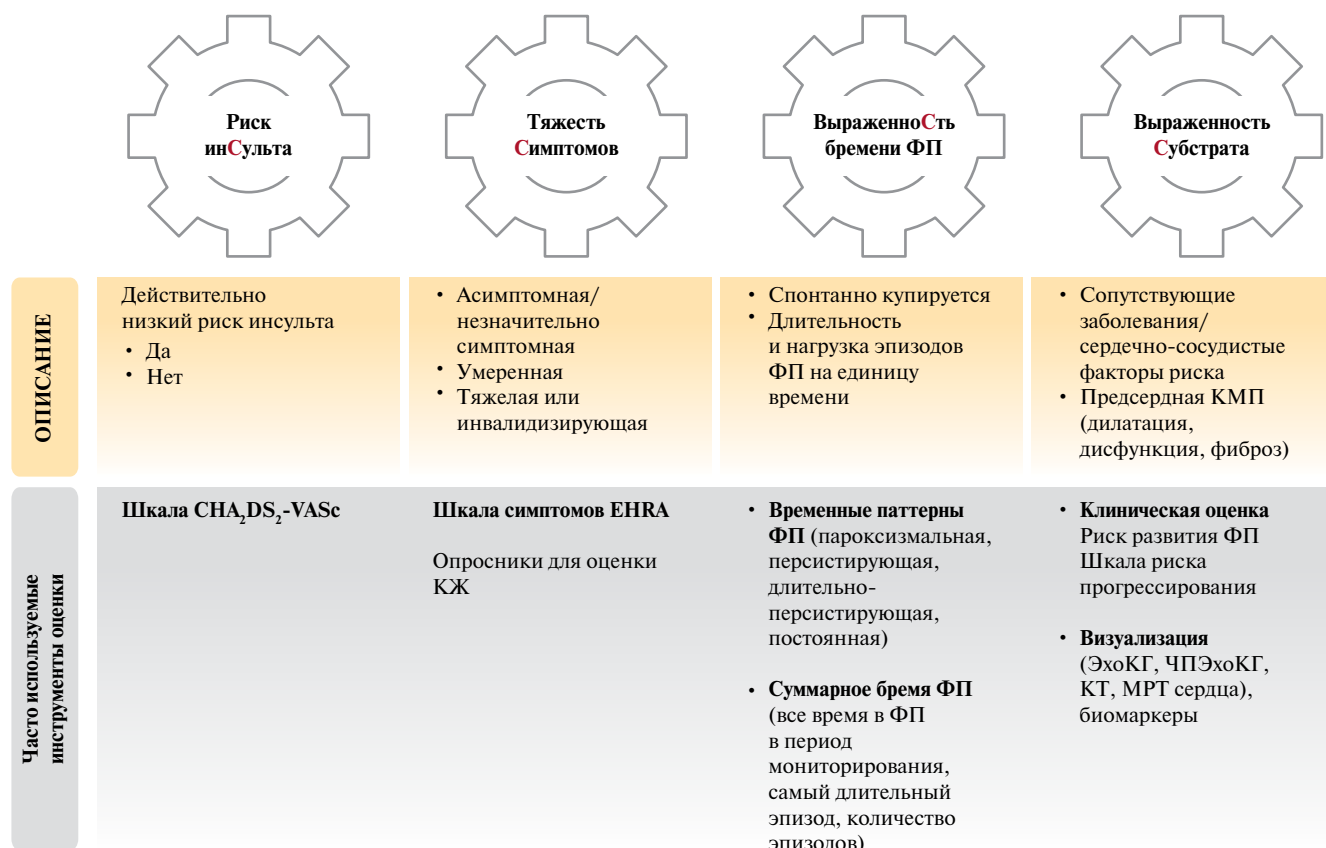


Рис. 5. Схема 4S-AF как пример структурированной характеристики ФП [151].

Примечание: CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65-74 года, пол (женщины).

Сокращения: КЖ — качество жизни, КМП — кардиомиопатия, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

не следует применять для описания ФП, приведены в таблице 4.

Рекомендации по ведению пациентов с ФП не основаны на временных подтипах ФП, за исключением случаев восстановления синусового ритма [143, 149, 150]. Маловероятно, что будет предложена простая, но комплексная классификация ФП, учитывая множество факторов, влияющих на ведение пациентов с ФП, достижения в области мониторингования ФП, множество инструментов оценки риска, достижения в лечении ФП и сложность самой ФП. Действительно, недавно произошел сдвиг парадигмы от классификации ФП к *структурированной ее характеристике*, направленный на специфические домены лечения и прогностические последствия [151]. Подобная схема упростит ведение пациентов с ФП на любом уровне здравоохранения, обеспечит общение пациентов с врачами и совместное принятие решения относительно лечения, оптимизирует тактику ведения и должна стать стандартом ведения ФП в клинической практике.

Схема 4S-AF (AF — atrial fibrillation, фибрилляция предсердий) включает четыре домена, связанных с ФП: риск инсульта (Stroke risk), тяжесть симптомов (Symptom severity), выраженность бремени ФП (Severity

of AF burden), выраженность субстрата (Substrate severity) (рис. 5) [151]. Используемые в настоящее время инструменты оценки/классификации, относящиеся к конкретным областям (например, оценка риска инсульта, шкала симптомов, клинические факторы, данные визуализации и пр.), могут быть легко адаптированы в схему, но схема ведения 4S-AF имеет большой потенциал для дальнейшего улучшения тактики ведения пациентов с ФП и руководствуется новыми достижениями. Наиболее подходящие характеристики доменов ФП еще предстоит определить.

Рекомендации по структурированной характеристике ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Структурированную характеристику ФП, включающую оценку риска инсульта, симптомов, бремени ФП и оценку субстрата, следует проводить у всех пациентов с ФП для того, чтобы упростить ведение пациентов, информировать о принятии решения в отношении лечения и способствовать оптимальному ведению пациентов на разных уровнях здравоохранения [151].	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

6.2. Определение и оценка “нагрузки” (бремени) фибрилляции предсердий

Термин “бремя” относится к различным аспектам ФП (например, эпидемиологическим, экономическим) [144]. В случае непрерывного мониторинга устройствами “бремя ФП” определяется временем, проведенном в ЭЧПР/субклинической ФП, в течение определенного периода мониторинга (например, 1 сут.). При сообщении о бремени ФП следует учитывать и время нахождения в ФП, и период наблюдения (в большинстве исследований сообщалось о максимальном времени нахождения в ФП в течение 24 ч мониторинга), но оптимальные меры измерения следует еще установить [152]. Термин “нагрузка (бремя) ФП” (AF burden) отличается от “бремени ФП” (burden of AF), последний отражает клинические последствия ФП.

Клиническая нагрузка ФП рутинно определяется временным паттерном ФП [146] (табл. 4), который в свою очередь определяется данными периодического мониторинга ЭКГ [153], что не равнозначно длительному мониторингу. Взаимосвязь клинической нагрузки ФП с конкретными исходами недостаточно изучена [154], но нагрузка ФП может быть ассоциирована с более высоким риском возникновения СН [155] и общей смертностью [156]. Определение связи бремени ФП с качеством жизни (КЖ) является более сложной задачей, а данные о когнитивных нарушениях/деменции вовсе отсутствуют [86]. Данные недавних рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) убедительно показали, что резидуальный риск тромбоэмболических событий у пациентов с пароксизмальной ФП, принимающих антикоагулянтную терапию, значительно ниже, чем у пациентов с персистирующей ФП [156-159], тогда как результаты более ранних клинических [160] и наблюдательных [161, 162] исследований были противоречивы. Среди пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, риск инсульта ниже у пациентов с пароксизмальной ФП, чем с непароксизмальной [156], и большая общая нагрузка ФП (но не самый длительный эпизод ФП) была независимо ассоциирована с высокой частотой тромбоэмболических событий [163]. Клиническая нагрузка ФП может влиять на ответ терапии контроля ритма [164, 165]. Наличие эпизодов ФП >6 ч/нед. (особенно при прогрессировании до >24 ч/нед.) ассоциировано с повышенной смертностью, особенно у женщин [166].

Имеющихся данных относительно взаимосвязи нагрузки ФП и связанных с ФП исходов недостаточно для того, чтобы ими руководствоваться при назначении лечения, а нагрузка ФП не должна быть основным фактором, влияющим на принятие решения (см. Раздел 10.3).

6.3. Прогрессирование фибрилляции предсердий

Переход от пароксизмальной к непароксизмальной ФП (или от субклинической к клинической ФП) [154, 167-169] часто характеризуется прогрессирующим структурным ремоделированием предсердий или ухудшением течения предсердной кардиомиопатии [170, 171].

Оценка прогрессирования ФП зависит от длительности мониторинга ритма и лежащего в основе субстрата [172, 173]. Сообщается о прогрессировании пароксизмальной ФП от <1%/год до 15%/год (до 27-36% в исследованиях с длительностью наблюдения >10 лет) [169, 174]. Факторы риска прогрессирования включают возраст, СН, АГ, ХБП, хроническую болезнь легких, СД, предшествующий анамнез инсульта, размер левого предсердия (ЛП) [167], прогностическая роль биомаркеров в настоящее время до конца не изучена. Пожилой возраст ассоциирован с постоянной ФП [82, 117, 154]. Различные триггеры также могут играть роль с разными паттернами прогрессирования в результате их взаимодействия с ремоделирующим субстратом [171]. Прогрессирование до персистирующей/постоянной ФП ассоциировано с нежелательными кардиоваскулярными явлениями, госпитализациями и смертью [166], при этом неизвестно, является ли прогрессирование ФП решающим фактором неблагоприятного прогноза или, скорее, маркером прогрессирования основополагающего заболевания/субстрата [175, 176]. Истинное влияние различных терапевтических вмешательств на разных стадиях заболевания на прогрессирование ФП также четко не определено.

6.4. Атриопатия: определение, классификация, клинические проявления и диагностика

Важным прогрессом в понимании механизмов ФП и тромбогенности служит переосмысление роли предсердной кардиомиопатии (т.е. структуры предсердий, архитектоники, контрактильности или электрофизиологических изменений с потенциально значимыми клиническими проявлениями) [170].

Клиническая классификация предсердной кардиомиопатии должна быть основана на структуре и морфологии предсердий, электрической и механической функциях, а диагноз может быть основан на легкодоступных параметрах (например, этиология, протромботический статус [177], аномальный объем или функция ЛП) [178]. Ремоделирование предсердий влияет на основные клинические проблемы ФП (например, профилактика тромбоэмболических осложнений и прогрессирование ФП); и, что важно, ФП является не только фактором риска, но и маркером атриопатии, что объясняет отсутствие времен-

ной зависимости между выявлением ФП и инсультом [179].

Диагностический алгоритм предсердной кардиомиопатии должен следовать пошаговому подходу, выявляя факторы риска атриопатии [170], электрическую и механическую дисфункции предсердий [180], повышенный риск тромботических событий [181]. Необходимы дополнительные данные для определения прогностической роли и роли лечения на различные морфофункциональные формы предсердной кардиомиопатии.

7. Скрининг фибрилляции предсердий

Множественные факторы (например, увеличение распространенности ФП, обнаружение ранее неизвестной ФП у 10% пациентов, перенесших ишемический инсульт [4, 182], высокая распространенность асимптомной ФП [117], потенциальная профилактика ФП-связанных инсультов при должном лечении и увеличение доступности различных инструментов детекции ФП) простимулировали международные инициативы на внедрение методов скрининга в клиническую практику [172].

Асимптомная клиническая ФП по сравнению с симптомной ФП независимо ассоциирована с повышенным риском развития инсульта и смертности [82, 117, 127, 183]. Данные, полученные из исследований, где асимптомная ФП была случайно обнаружена, наиболее четко отражают риск инсульта и смерти у пациентов с ФП, выявленной при скрининге. Откладывать лечение для наблюдения естественного течения заболевания у таких пациентов было бы неэтичным. Данные наблюдательных исследований позволяют предположить, что ФП, обнаруженная скрининговым методом, также отвечает на терапию, как и ФП, обнаруженная при рутинном обследовании [183], что способствует развитию скрининга ФП.

Несмотря на то, что ФП как патологическое состояние удовлетворяет многим критериям для скрининга [184] (дополнительный рисунок 2), данных РКИ, подтверждающих пользу для здоровья от скрининга ФП и об информированном выборе оптимального метода скрининга, и стратегий их внедрения недостаточно [185, 186]. Достижения в области носимых технологий в ближайшем будущем, вероятно, предоставят недорогие и практичные опции для выявления ФП и оценки ее бремени.

7.1. Методы скрининга

Различные технологии, используемые для скрининга ФП, приведены в таблице 5 и рисунке 6 [173, 187].

Достаточно быстро развиваются мобильные медицинские технологии не только для выявления ФП, но и для ряда других целей (в настоящее время доступно >100 тыс. мобильных приложений и >400 носимых

мониторов) [197]. Их клиническое применение требует соблюдения мер предосторожности, т.к. многие из них не валидированы. В нескольких исследованиях изучалась детекция ФП с помощью “умных часов” [198, 199], что открыло новые перспективы для выявления ФП в отдельных группах риска. Машинное обучение и искусственный интеллект способны идентифицировать людей с анамнезом ФП по записи ЭКГ с синусовым ритмом [200], что призвано стать технологическим прорывом в обнаружении ФП [200].

В исследовании Apple Heart study [201] участвовало 419297 самостоятельно включенных пользователей “умных часов” (средний возраст 40 лет) в США, 0,5% из них получили уведомления о нерегулярном пульсе (0,15% из них младше 40 лет, 3,2% — старше 65 лет). Последующий (из числа пациентов, получивших уведомления) мониторинг 1 нед. с помощью ЭКГ-пластырей (patch) выявил ФП у 34% участников. В исследовании Huawei Heart study [202] было включено 187912 участника (средний возраст 35 лет, 86,7% мужчин), 0,23% пользователей получили уведомления о “подозрении на ФП”. У 87% из них при последующем наблюдении была выявлена ФП, при этом положительная прогностическая ценность сигналов фотоплетизмографии составила 91,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 91,5–91,8). Из тех, у кого была выявлена ФП, 95,1% вошли в программу интегрированного управления ФП с помощью мобильного приложения Mobile AF App (mAFA).

При выявлении ФП методом скрининга, включая мобильные и носимые устройства, запись одноканальной ЭКГ ≥ 30 сек или стандартной 12-канальной ЭКГ с ФП, подтвержденная врачом, необходима для установки точного диагноза ФП (устройства, способные записывать ЭКГ, позволяют анализировать эти записи). Когда обнаружение ФП не основано на ЭКГ-записи (например, устройство с фотоплетизмографией) или в случаях неоднозначного интерпретирования записи ЭКГ, предоставленной с устройства, необходима подтверждающая ЭКГ (например, в 12 отведениях, холтеровское мониторирование и пр.).

Данные, приведенные в таблице 5, должны интерпретироваться с соблюдением мер предосторожности, т.к. оценка чувствительности и специфичности во многих исследованиях была основана на небольших когортах наблюдения со значительным риском систематических ошибок. Более того, алгоритмы и технологии, доступные в коммерческих устройствах постоянно развиваются.

Два недавних метаанализа показали, что скрининг ФП с использованием ЭКГ не выявил больше случаев, чем скрининг с помощью пальпации пульса [215].

7.2. Типы и стратегии скрининга

Часто используемые типы и стратегии скрининга [172, 173, 216] включают периодический или система-



Рис. 6. Технологии скрининга ФП. Пальпация пульса, автоматический контроль АД, устройства записи ЭКГ с одного отведения, устройства с применением фотоплетизмографии, другие сенсоры (с использованием сейсмокардиографии, акселерометры, гироскопы и пр.) используемые в приложениях в смартфонах, наручных ремешках и часах. Возможна периодическая детекция ФП с "умных часов" методом фотоплетизмографии или ЭКГ-записи. "Умные часы" и другие носимые устройства могут пассивно измерять частоту пульса с запястья с использованием оптических сенсоров и уведомлять пользователя о нерегулярном пульсе (с помощью специальных алгоритмов детекции ФП на основе нерегулярного пульса и его вариабельности) [172, 173, 188-196].

Сокращения: АД — артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография.

Таблица 5

**Чувствительность и специфичность различных методов скрининга ФП
(12-канальная ЭКГ принята за золотой стандарт) [173]**

	Чувствительность	Специфичность
Измерение пульса [203]	87-97%	70-81%
Автоматическое измерение АД [204-207]	93-100%	86-92%
Одноканальная ЭКГ [208-211]	94-98%	76-95%
Приложение для смартфонов [188, 189, 191, 195, 212, 213]	91,5-98,5%	91,4-100%
Часы [196, 198, 213, 214]	97-99%	83-94%

Сокращения: АД — артериальное давление, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

СКРИНИНГ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

РИСКИ

- Аномальные результаты могут вызвать беспокойство
- Неправильная интерпретация ЭКГ может привести к гипердиагностике и необоснованному лечению
- ЭКГ может обнаружить другие аномалии (истинные или ложноположительные), которые могут способствовать инвазивной диагностике и лечению, которые потенциально могут нанести серьезный вред (например, КАГ/реваскуляризация с кровотечением, КИН и аллергические реакции на контраст)

ПОЛЬЗА

Профилактика:

- Инсульта/СЭ с использованием ОАК у пациентов группы риска
- Последующее появление симптомов

Профилактика/ремоделирование:

- Электрического/механического ремоделирования предсердий
- Связанных с ФП гемодинамических нарушений
- Предсердной и желудочковой тахикардия-индуцированной кардиомиопатии

Профилактика/снижение:

- Заболеваемости, связанной с ФП; госпитализаций, смертности

Снижение:

- Исходы, связанные с состояниями/заболеваниями, ассоциированными с ФП, которые обнаруживаются и лечатся в следствие обследования пациентов ФП

Рис. 7. Потенциальные польза и риски скрининга ФП.

Сокращения: КАГ — коронароангиография, КИН — контраст-индуцированная нефропатия, ОАК — пероральные антикоагулянты, СЭ — системная эмболия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

тический скрининг лиц старше определенного возраста (обычно ≥ 65 лет) или с другими характеристиками, предполагающими повышенный риск инсульта, с использованием периодической записи одноканальной ЭКГ или повторных 30-секундных ЭКГ в течение 2 нед. Надлежащая частота использования мониторинга с применением смартфонов и часов не определена. Первичная медико-санитарная помощь, аптеки или скрининг целых популяций во время тех или иных мероприятий создают хорошие условия для скрининга ФП [172, 173]. В целом метаанализ данных не показал значимых различий между периодическим и систематическим скринингом и между общеврачебным и общепопуляционным скринингом, но повторное мониторирование сердечного ритма было ассоциировано с большей эффективностью, чем однократное [215]. Важно организовать структурированную платформу дальнейшего направления пациентов с позитивным скринингом или подозрением на ФП для обеспечения необходимого лечения.

7.3. Преимущества и риски скрининга фибрилляции предсердий

Потенциальные преимущества и недостатки выявления ранее недиагностированной ФП с помощью скрининга приведены на рисунке 7 [173].

Скрининг также может выявить случаи известной, относительно леченой ФП [217]. Периодическая ЭКГ-запись увеличивает выявление ФП в 4 раза [217]. В ходе контролируемого исследования REHEARSE-AF (REmote HEArt Rhythm Sampling using the AliveCor heart monitor to scrEen for Atrial Fibrillation) регистрация одноканальной ЭКГ с помощью смартфона/планшета 2 раза/нед. в течение 12 мес. по сравнению с рутинным контролем была ассоциирована 3,9-кратным увеличением частоты выявления ФП у пациентов в возрасте ≥ 65 лет [218]. Информирование пациентов соответствующим образом и организация скрининговых программ с быстрой ЭКГ-диагностикой могут снизить частоту тревоги, вызванной выявлением аномалий на ЭКГ.

7.4. Экономическая эффективность скрининга фибрилляции предсердий

Более высокие медицинские затраты, связанные с ФП, оправдывают внедрение стратегий выявления и лечения недиагностированной ФП [219]. Периодический скрининг ФП связан с более низкими затратами, чем систематический [173]. Важен правильный выбор метода скрининга [220]. Был выявлен благоприятный профиль экономических затрат при использовании скрининговых программ, основанных на пальпации пульса, портативных ЭКГ устройствах, и смартфонах с алгоритмами фотоплетизмографии [172]. Как систематический, так и периодический скрининг более экономически выгодны по сравнению с рутинной практикой обследования пациентов ≥ 65 лет, при этом периодический скрининг более экономически выгоден, чем систематический скрининг всего населения [1491].

7.5. Скрининг в группе высокого риска

7.5.1. Пожилые пациенты

Риск развития ФП (чаще бессимптомной) и инсульта увеличивается с возрастом [82, 127, 221], что оправдывает проведение скрининга ФП у пожилых. Периодический скрининг представляется более экономически выгодным у пожилых пациентов (≥ 65 лет) [222], а также у лиц в возрасте 75-76 лет, проходящих двухнедельный периодический скрининг ЭКГ [223].

Скрининг пальпацией пульса и /или кратковременной записью ЭКГ у лиц пожилого возраста (≥ 65 лет) продемонстрировал распространенность ФП, равную 4,4%, при этом 1,4% из них — ранее недиагностированные случаи ФП, с числом пациентов, необходимых для скрининга, равным 70 [224]. Повторные ЭКГ с портативных устройств в течение 2 нед. у случайной популяции пациентов старше 75-76 лет увеличивали риск выявления асимптомной ФП до 7,4% у пациентов с ≥ 2 факторами риска инсульта [225].

Рекомендации по скринингу ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам старше 65 лет рекомендуется проводить периодический скрининг ФП с помощью измерения пульса или регистрации ЭКГ [188, 211, 223, 225].	I	B
Рекомендуется регулярно оценивать информацию об ЭЧПР при проверке кардиостимуляторов и кардиовертеров-дефибрилляторов ^c [224, 226].	I	B
При проведении скрининга ФП рекомендуется [217, 218]: • Лиц, проходящих скрининговое обследование, информировать о клиническом значении ФП и необходимости лечения при выявлении. • При положительном скрининге обеспечить структурированную схему обследования для подтверждения диагноза ФП и назначения оптимальной терапии. • Диагноз ФП подтвердить только после оценки врачом записи 12-канальной ЭКГ или фрагмента ЭКГ с одним отведением длительностью ≥ 30 сек.	I	B

Систематический ЭКГ-скрининг следует рассматривать для выявления ФП у лиц в возрасте ≥ 75 лет или лиц с высоким риском развития инсульта [212, 224, 227].

Ila B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — для диагностических критериев ФП и ЭЧПР см. Раздел 3.2 и 3.3, а для ведения пациентов с ЭЧПР — Раздел 16.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма, ЭКГ — электрокардиограмма.

8. Диагностика фибрилляции предсердий

ФП часто развивается у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска/сопутствующими заболеваниями, но иногда может быть и маркером недиагностированного состояния. Следовательно, всем пациентам с ФП следует рассмотреть комплексное обследование сердечно-сосудистой системы (рис. 8).

Так называемый “стандартный пакет” обследования пациентов с ФП должен включать сбор анамнеза, оценку сопутствующих состояний, форму ФП, оценку риска инсульта, оценку симптомов, связанных с ФП, тромбоэмболических событий и оценку функции левого желудочка (ЛЖ) [143]. Рекомендуется провести 12-канальную стандартную ЭКГ всем пациентам с ФП, чтобы подтвердить диагноз, оценить частоту желудочкового ответа, а также оценить нарушения проводимости, ишемические изменения и признаки структурного заболевания сердца. Перед назначением лечения необходимо выполнить лабораторные тесты (функция щитовидной железы и почек, электролитный баланс, общий анализ крови) и трансторакальную эхокардиографию (функция и диаметр ЛЖ, диаметр ЛП, клапанные пороки сердца (КПС), размеры правых камер сердца и систолическая функция). Исходя из характеристик пациента, можно получить дополнительную специфическую информацию. Чтобы обеспечить оптимальное лечение большинству пациентов с ФП требуется регулярное наблюдение (первая помощь).

8.1. Симптомы и качество жизни

Так как симптомы ФП могут варьировать от отсутствия симптомов до инвалидизирующих, решение о выборе стратегии контроля ритма (в т.ч. катетерная абляция) должно основываться на тяжести симптомов по шкале European Heart Rhythm Association (EHRA) (табл. 6) [228], а связь симптомов (особенно таких неспецифических как одышка, утомляемость, дискомфорт в грудной клетке и пр.) с ФП должна быть четко установлена, поскольку эти симптомы могут также отражать недиагностированные состояния или недостаточно леченные сопутствующие сердечно-сосудистые факторы риска или патологические состояния [229].

У отдельных групп пациентов с ФП рекомендуется провести более длительное мониторирование ЭКГ для

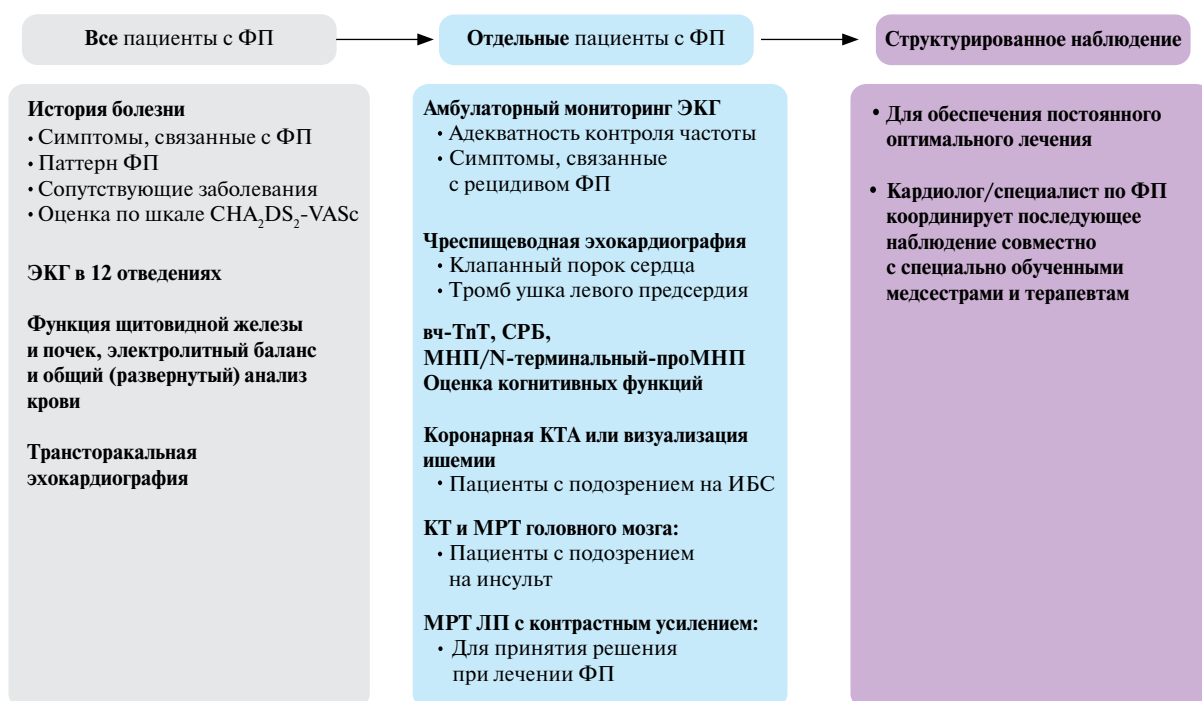


Рис. 8. Обследование и наблюдение пациентов с ФП

Сокращения: вчТпТ — высокочувствительный тропонин Т, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, КТА — КТ-ангиография, ЛП — левое предсердие, МНП — мозговой натрийуретический пептид, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, СРБ — С-реактивный белок, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

Таблица 6

Шкала симптомов EHRA

Оценка	Симптомы	Описание
1	Отсутствуют	ФП не сопровождается симптомами.
2a	Малые	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП.
2b	Умеренные	Нормальная повседневная активность не нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП, но пациент ощущает проявления аритмии.
3	Тяжелые	Нормальная повседневная активность нарушена на фоне симптомов, связанных с ФП.
4	Инвалидизирующие	Нормальная повседневная активность невозможна.

Оцениваются шесть симптомов (учащенное сердцебиение, утомляемость, головокружение, одышка, боли в грудной клетке и тревога) во время ФП, ее влияние на повседневную активность пациента в диапазоне от отсутствия симптомов до частоты или тяжести симптомов, приводящих к ограничению повседневной активности.

Чтобы оценить эффект от лечения, КЖ и симптомы, опросники должны быть чувствительны к изменениям бремени ФП. Шкала симптомов EHRA — это оцениваемый врачом количественный показатель симптомов, связанных с ФП, который используется для принятия решения о лечении ФП на основании симптомов [228] и может быть ассоциирован с нежелательными исходами у наиболее симптомных пациентов (EHRA 3-4) по сравнению с пациентами с оценкой 1-2 [228, 230]. Однако она не учитывает такие параметры, как тревогу, опасения от лечения, побочные эффекты лекарственных средств, которые учитываются общепринятыми шкалами КЖ [230], или показатели исходов, связанные с симптомами, сообщаемые пациентами. Поскольку часто наблюдаются расхождения между показателями, сообщаемыми пациентами, и показателями, оцененными врачами [231], лечение ФП должно основываться на количественном восприятии симптомов пациентом, но необходимы дальнейшие исследования для выявления оптимальных инструментов, нацеленных на сбор и сохранение этой информации.

Сокращения: КЖ — качество жизни, ФП — фибрилляция предсердий, EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма.

оценки адекватности контроля частоты или для установления связи симптомов с эпизодами ФП. Иногда связь симптомов с ФП удастся установить ретроспективно после успешного вмешательства по восстановлению синусового ритма. У отдельных пациентов изучение состояния на синусовом ритме после кардиоверсии и количественное определение симптомов

с помощью валидированных инструментов оценки (дополнительная таблица 4) могут помочь в принятии решения о катетерной абляции ФП (Раздел 10.2).

Улучшение симптомов и функционального состояния при применении стратегии контроля ритма (кардиоверсия [232-234], антиаритмическая терапия, катетерная абляция ФП [235-242]) сильно зависят от

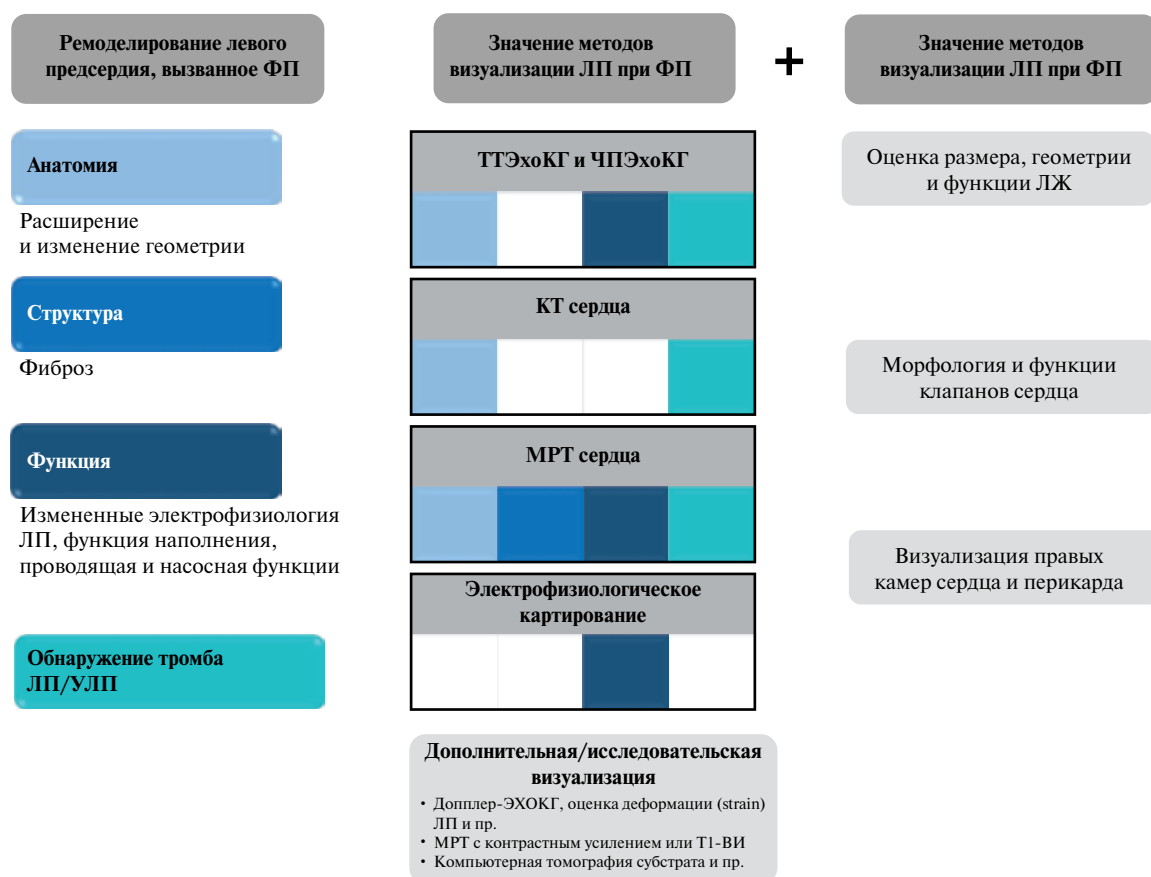


Рис. 9. Визуализация при ФП.

Примечание: анатомическая визуализация позволяет оценить размер, форму и фиброз ЛП. Наиболее точную оценку дилатации ЛП можно получить с помощью МРТ или КТ. Для рутинной оценки используется двумерная (2D) или (предпочтительно) трехмерная (3D) трансторакальная эхокардиография. Нормальные значения объема ЛП по данным 3D-эхокардиографии составляют 15-42 мл/м² для мужчин и 15-39 мл/м² для женщин [250]. Описана оценка фиброза ЛП с помощью МРТ с контрастированием, но она редко применяется в клинической практике [251]. Функциональная визуализация включает тканевую доплерографию и оценку деформации (strain) ЛП. ТД измеряет скорости движения миокарда в диастолу и систолу, тогда как деформация (strain) ЛП отражает активное сокращение ЛП. Интервал РА-ТД отражает электромеханическую задержку предсердий (общее время проведения ЛП, временной интервал между зубцом Р на ЭКГ и А' (пиковая скорость предсердия) на ТД) и отражает деформацию (strain) ЛП [252]. Инфильтрация стенки ЛП эпикардальным жиром является потенциальным ранним маркером воспаления и может быть выявлен с помощью КТ или МРТ сердца [253]. Анатомии легочных вен можно визуализировать с помощью КТ или МРТ перед проведением абляции.

Сокращения: ВИ — взвешенное изображение, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТД — тканевая доплерография, УЛП — ушко левого предсердия ФП — фибрилляция предсердий, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

удержания синусового ритма [243]; однако КЖ может улучшаться несмотря на рецидивы ФП, за исключением случаев с высоким бременем ФП [244] (например, >2 ч/сут. [100]), преимущественно благодаря оптимизации лечения сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих состояний [245] или ожиданию эффекта от лечения. Эффект от лечения ФП [246, 247] подтверждается данными о стойком улучшении КЖ спустя 10 лет после катетерной абляции пароксизмальной ФП у пациентов с низкой частотой прогрессирования ФП [248].

8.2. Субстрат фибрилляции предсердий

Субстрат ФП определяется дилатацией ЛП, фиброзом, последующей дисфункцией и замедлением электромеханического проведения. Всю необходи-

мую информацию можно получить по данным неинвазивной мультимодальной визуализации (рис. 9) [249, 250].

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) может быть использована у отдельных пациентов для оценки КПС или тромба ушка левого предсердия (УЛП). Компьютерная томография-коронарография может быть выполнена для оценки ИБС, компьютерная томография (КТ)/магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга — при подозрении на инсульт. Были предложены специфические предикторы инсульта: дилатация ЛП, спонтанное контрастирование ЛП, снижение деформации (strain) ЛП, тромб УЛП, низкая пиковая скорость в УЛП (<20 см/сек), конфигурация УЛП отличная от конфигурации по типу “куриного крыла” (по данным КТ) [250].

Рекомендации по обследованию пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ФП рекомендовано: - Оценить симптомы, связанные с ФП (включая слабость, усталость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, боли в грудной клетке), и представить их в количественном виде с использованием модифицированной шкалы симптомов EHRA до и после начала лечения [230, 232]. - Оценить симптомы до и после кардиоверсии персистирующей ФП для принятия решения о выборе стратегии контроля ритма [230, 232].	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий, EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма.

9. Интегрированные подходы в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий

9.1. Определения и компоненты интегрированного подхода в ведении пациентов с фибрилляцией предсердий

Интегрированный подход к ведению пациентов с ФП требует скоординированного и согласованного с пациентом индивидуального подхода к лечению для обеспечения оптимального лечения (рис. 10) междисциплинарной командой (рис. 11). Центральное место в таком подходе занимает пациент; опции лечения необходимо обсудить, а план лечения согласовать с медицинскими работниками. Тактика лечения может изменяться со временем ввиду появления новых факторов риска, симптомов, прогрессирования заболевания и появления новых методов лечения.

9.2. Мультидисциплинарные бригады специалистов по фибрилляции предсердий

Для обеспечения интегрированного подхода требуется скоординированная работа мультидисциплинарной команды (рис. 11), составленной в соответствии

с индивидуальными потребностями пациента и доступностью специалистов и услуг в отдельно взятой клинике. Сложные пациенты могут получить пользу от мультидисциплинарной команды, в которую входят соответствующие специалисты, а также лечащие врачи (для наблюдения после выписки) и члены их семей/опекуны. Вовлечение в процесс лечения членов семьи пациента/опекунов является неотъемлемой частью успеха лечения ФП.

9.2.1. Роль систем здравоохранения и ограничения бюджетных средств

Оптимизированное лечение ФП требует хорошо структурированную систему здравоохранения и значимые финансовые ресурсы [254]. Распределение ресурсов в разных регионах отличается в связи с различной структурой здравоохранения и бюджетных ограничений. Существенные различия в доступе к ресурсам, направленным на лечение ФП, продемонстрированы в последнем атласе сердечно-сосудистых заболеваний ЕОК [255]. Важно рассмотреть возможность оптимизированного использования доступных

ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ФП

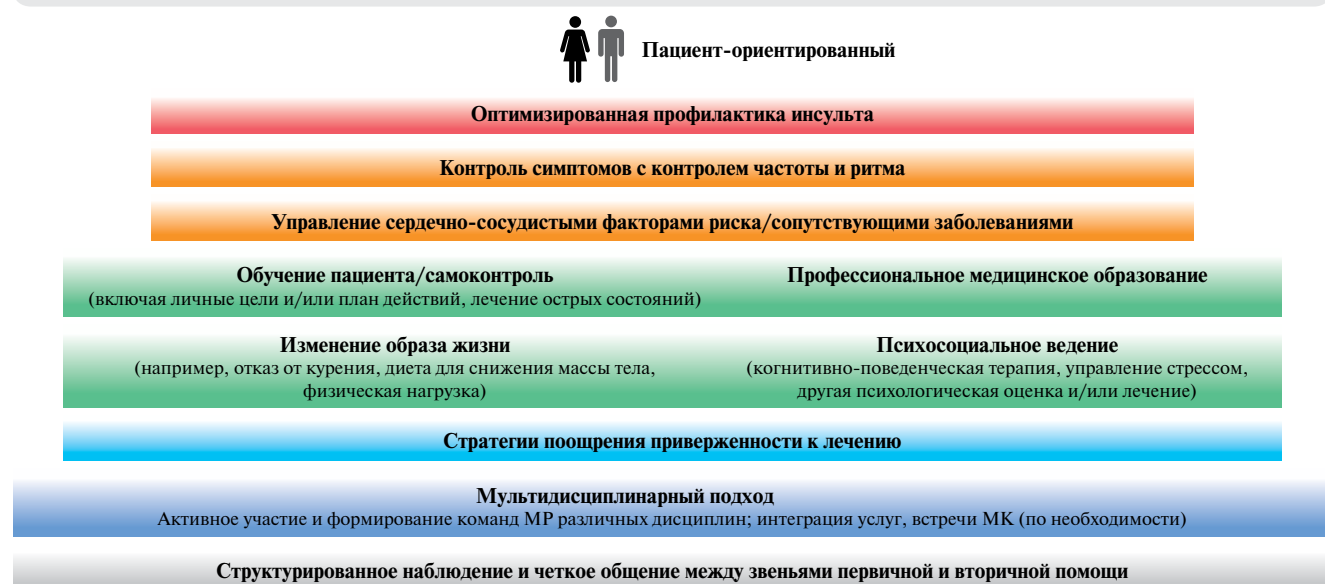


Рис. 10. Компоненты интегрированного подхода.

Сокращения: МК — мультидисциплинарная команда, МР — медицинский работник, ФП — фибрилляция предсердий.

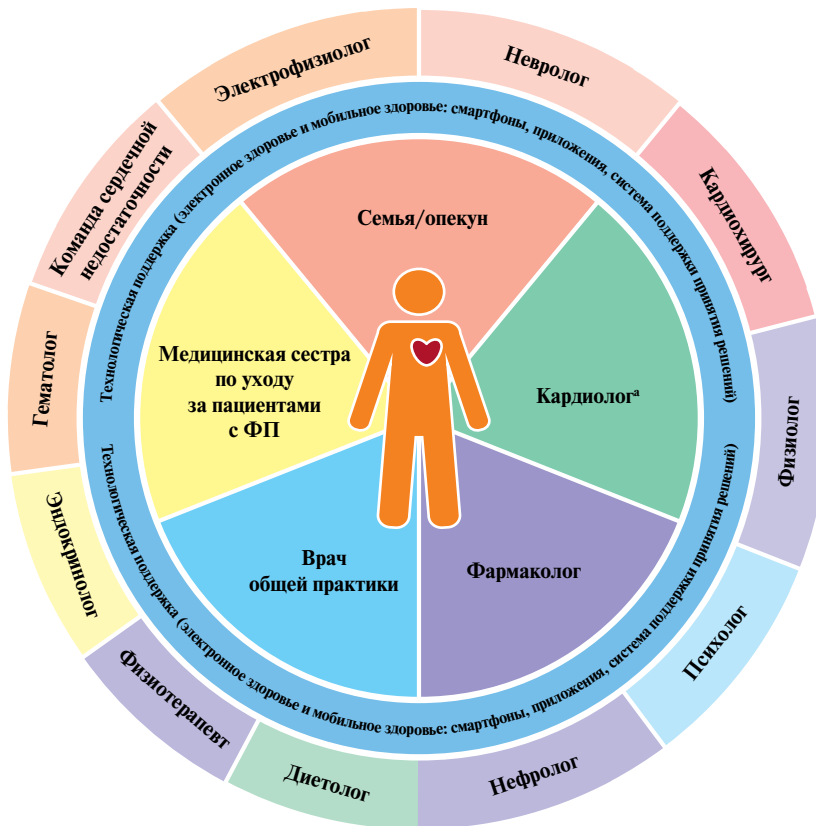


Рис. 11. Интегрированный подход к ведению пациентов с ФП мультидисциплинарной командой (пример). На рисунке показан пример потенциального состава мультидисциплинарной команды ФП, где представлены различные специалисты, оказывающие поддержку отдельным пациентам в случае необходимости.

Примечание: ^a — согласно местным стандартам, это может быть кардиолог, специализирующийся на аритмиях/ФП или электрофизиолог.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

ресурсов с целью снижения инсульта, улучшения симптомов и лечения сопутствующих заболеваний.

9.3. Участие пациентов в совместном принятии решений

9.3.1. Ценности и предпочтения пациентов

Изучение ценностей, целей и предпочтений пациента должно быть первым шагом к совместному принятию решения [256, 257]. Доказательная база демонстрирует, что имеются разногласия между опекунами, сообщающими о совместном принятии решений, и пациентами, использующими патерналистскую модель [109, 258–261], а также часто складывается ошибочное представление о том, что многие пациенты предпочитают не участвовать в принятии решений, полагаясь на своего врача [259, 262–266]. Для совместного принятия решений [261] следует тщательно оценить и уважать значимость, которую пациент придает профилактике инсульта и контролю ритма, соответствующему риску смерти, инсульта и серьезного кровотечения, а также бремени лечения [257, 264, 266–268].

9.3.2. Обучение пациентов

Знания пациентов о ФП и ее лечении часто ограничены [257, 269–272], в частности при постановке

диагноза, когда обсуждаются и принимаются большинство решений о лечении. Информацию о полезных ресурсах для обучения пациентов [273] можно найти в *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, но для обеспечения приверженности к лечению и для изменения образа жизни только обучения зачастую недостаточно.

9.4. Профессиональное медицинское образование

При работе с медицинскими работниками используется смешанный подход, включающий оценку индивидуальных потребностей с последующим индивидуальным обучением и практикой, при помощи интеллектуальных технологий, онлайн-ресурсов, очных семинаров по повышению квалификации или их комбинация [274]. mAFA — интегрированная система поддержки принятия клинических решений и обучения медицинских специалистов — была успешно опробована и впоследствии протестирована в ходе РКИ [275]. Только обучения недостаточно для изменения поведения медицинских специалистов [276]. В исследовании IMPACT-AF (Integrated Management Program Advancing Community Treatment of Atrial Fibrillation) [277] множественные образовательные

элементы, включающие профессиональное медицинское образование и обратную связь, привели к значительному увеличению доли пациентов, получающих терапию пероральными антикоагулянтами (ОАК).

9.5. Приверженность к лечению

Факторы, влияющие на приверженность к лечению, могут быть сгруппированы в *связанные с пациентом* (например, демографические данные, сопутствующие заболевания, когнитивные нарушения, полипрагмазия, побочные эффекты лечения, психологическое здоровье, понимание пациентом схемы лечения), *связанные с врачом* (образование, знание рекомендаций, опыт, мультидисциплинарность) и факторы, *связанные с системой здравоохранения* (условия работы, доступ к лечению, стоимость) [278]. Обеспечение необходимой информированности пациентов о вариантах лечения, о том, как придерживаться лечения, потенциальных последствиях несоблюдения режима лечения, в дополнение к управлению ожиданиями пациента относительно целей лечения, способствует повышению приверженности. Регулярное наблюдение любым членом мультидисциплинарной команды важно для выявления несоблюдения режима лечения и реализации стратегий для улучшения приверженности к лечению там, где это необходимо.

9.6. Технические средства, обеспечивающие ведение пациентов с фибрилляцией предсердий

Системы поддержки принятия решений — это интеллектуальные системы, которые оцифровывают и предоставляют рекомендации, основанные на доказательствах, и клинические алгоритмы, которые способствуют персонифицированному, своевременному и основанному на доказательствах лечению.

Проект MobiGuide [279] и несколько приложений [280–283] (дополнительные таблицы 5 и 6) применялись для повышения качества обучения пациентов, улучшения коммуникации между пациентами и медицинскими работниками и поощрения активного участия пациентов в лечении. У консорциума ESC/CATCH-ME (Characterizing AF by Translating its Causes into Health Modifiers in the Elderly) также есть приложение для смартфонов/планшетов [281] для пациентов с ФП, но его еще предстоит протестировать в проспективном исследовании. Кохрейновский анализ [284] продемонстрировал, что системы поддержки принятия решений уменьшают количество конфликтных решений [285–288]. Тем не менее имеющиеся противоречивые результаты [277, 289, 290] иллюстрируют необходимость более тщательно спланированных исследований, включающих оценку влияния определенного вмешательства на клинические события.

9.7. Преимущества комплексного лечения пациентов с фибрилляцией предсердий

Существуют ограниченные данные об эффективности интегрированного подхода к ведению пациентов с ФП. Доступные исследования с теми или иными вмешательствами сильно различаются по количеству и содержанию используемых “интегрированных медицинских услуг”. В общей сумме шесть исследований (1 кластерное РКИ [291], 4 РКИ [277, 292–295], 1 исследование “до-и-после” [294]) изучали интегрированный подход лечения ФП и продемонстрировали смешанные результаты (дополнительная таблица 7). В двух исследованиях [292, 294] и одном метаанализе [296] сообщается о значительно более низких показателях госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и смертности при применении интегрированной медицинской помощи под руководством медсестры, тогда как в других сообщается об отсутствии влияния интегрированной помощи на эти исходы. Одно разноплановое исследование [277] продемонстрировало улучшение показателей приема ОАК в группе вмешательства через 12 мес. Исследование IMPACT-AF [277] не обнаружило существенной разницы в комбинированных конечных точках эффективности (внеплановая госпитализация в отделение неотложной помощи или госпитализация по поводу сердечно-сосудистых заболеваний) или первичной конечной точке безопасности (серьезное кровотечение) при сравнении группы вмешательства с обычной медицинской помощью.

9.8. Мероприятия (или подходы), направленные на реализацию интегрированного подхода к ведению пациентов с фибрилляцией предсердий

Интегрированный подход к ведению пациентов с ФП требует изменений в нынешних алгоритмах ведения с фокусом на переход из мультидисциплинарной команды в междисциплинарную работу, включая изменения в поведении всех членов команды ФП, в т.ч. основных участников — пациента и его семьи [297, 298] (дополнительный рисунок 3).

Чтобы понять, было ли интегрированное лечение ФП внедрено в клиническую практику и повлияло ли оно на важные исходы (смерть, инсульт, госпитализация, КЖ, уменьшение симптомов и пр.) следует собрать определенный международный стандартный набор показателей исходов (дополнительный рисунок 4) [299]. Подобный подход также позволит выделить области, требующие дальнейшего развития.

9.9. Бремя лечения

Бремя лечения, воспринимаемое пациентом [300], определяется как нагрузка, возлагаемая системой здравоохранения на пациента, и ее влияние на функционирование и самочувствие пациента помимо кон-

клетных побочных эффектов лечения [301, 302]. Оно включает в себя все, что пациенты предпринимают для собственного здоровья (прием лекарств, самоконтроль, визиты к врачу, лабораторные тесты, изменения образа жизни), и влияние здравоохранения на их социальное взаимодействие, потенциально влияющее на приверженность к лечению [303, 304], КЖ и исходы (например, госпитализации, выживаемость) [305, 306]. Бремя лечения, воспринимаемое пациентом, зависит от его знаний о болезни [302]. Пациенты с аналогичными схемами лечения могут иметь различное представление о бремени лечения [307], при этом есть лишь слабая согласованность оценки бремени лечения между пациентом и врачом, позволяя предположить, что во время консультаций переживания пациента подробно не обсуждаются [302, 308, 309].

Бремя лечения может быть непосильным для пациентов с множественными хроническими заболеваниями [301] (например, пациенты с тремя хроническими заболеваниями должны будут принимать 6-12 лекарств/сут., посещать врача 1,2-5,9 раз/мес. и заниматься 49,6-71,0 ч/мес. деятельностью, направленной на здоровье [310]). Бремя лечения у пациентов с ФП неизвестно. В одноцентровом проспективном исследовании общее бремя лечения, воспринимаемое пациентами с ФП, было выше, чем у пациентов с другими хроническими состояниями (27,6% vs 24,3%, $p=0,011$), и каждый пятый пациент с ФП сообщил о высокой нагрузке лечения, что ставит под сомнение эффективность лечения. Примечательно, что пациенты с ФП связывают наибольшую долю бремени лечения с аспектами, связанными с системой здравоохранения (например, походы на приемы и пр.) и требованиями об изменении образа жизни. Женский пол и более молодой возраст были ассоциированы с более тяжелым бременем лечения, тогда как прием не-витаминов К-зависимых пероральных антикоагулянтов (НОАК) и стратегия “контроля ритма” снижали вероятность тяжелого бремени лечения на >50% [311].

Обсуждение бремени лечения должно быть неотъемлемой частью совместного информированного принятия решения о лечении. Бремя лечения можно оценить с помощью валидированного опросника [312].

9.10. Показатели исходов, сообщаемые пациентами

Растет количество сторонников включения показателей исходов, сообщаемых пациентами (ПИСП), в конечные точки клинических исследований [313], а их рутинная оценка [314-316] направлена на улучшение качества оказываемой помощи и успех лечения с точки зрения пациента. Опыт пациентов с ФП и ее лечением высоко субъективен. Ведение пациентов с ФП становится все более сложным, что может привести к значительному бремени лечения и ухудшению КЖ, связанного со здоровьем.

Оценка исходов, которые важны для пациентов, в дополнение к “жестким” клиническим конечным точкам (смерть, инсульт, серьезное кровотечение и пр.) может помочь в лечении ФП. Международный консорциум пациентов с ФП и специалистов здравоохранения определил следующие важные ПИСП у пациентов с ФП: КЖ, связанное со здоровьем, физическое и эмоциональное функционирование, когнитивные функции, тяжесть симптомов, переносимость физической нагрузки и трудоспособность (дополнительный рисунок 4) [299]. Международные стандарты предлагают некоторые инструменты для их оценки [299]. Медицинские информационные системы могут помочь в сборе данных ПИСП. Несмотря на растущую поддержку роли выявления ПИСП здравоохранением, немногие исследования и регистры сообщают о сборе ПИСП с использованием проверенных инструментов [313]. Внедрение ПИСП в алгоритмы ведения пациентов с ФП рассматривается в специальном консенсусном документе, разработанным ЕНРА в сотрудничестве с представителями пациентов [317].

Рекомендации по интегрированному подходу лечения ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Для оптимизации совместного принятия решения по специфическим опциям лечения врачам рекомендуется:	I	C
• Информировать пациента о преимуществах/ограничениях и пользе/риске рассматриваемого варианта лечения и		
• Обсудить с пациентом потенциальное бремя лечения и учесть отношение пациента ко бремени лечения при принятии решения.		
Рекомендуется рутинно учитывать ПИСП для оценки эффективности лечения и улучшения оказываемой пациентам помощи.	I	C
Для улучшения клинических исходов пациентов с ФП следует использовать интегрированный мультидисциплинарный подход с вовлечением медицинских работников, пациентов и их родственников/опекунов [277, 292-294, 296, 297].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ПИСП — показатели исходов, сообщаемые пациентами.

10. Ведение пациентов: интегрированный алгоритм ABC

Простой алгоритм “Больше внимания к ФП” (ABC, Atrial fibrillation Better Care, “A” Антикоагу-

ляция/Профилактика инсульта (Anticoagulation/Avoid stroke), “B” Эффективный контроль симптомов (Better symptom management), “C” Сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие забо-

левания — оптимизация лечения (Cardiovascular and Comorbidity optimization) [318]) упрощает интегрированный подход к ведению пациентов с ФП на разных уровнях здравоохранения разными специалистами. По сравнению с обычной тактикой ведения внедрение алгоритма ABC было ассоциировано с более низкой частотой смерти от всех причин, низкими показателями комбинированных конечных точек (инсульт, серьезное кровотечение, сердечно-сосудистая смерть, госпитализации [319]), более низкой частотой сердечно-сосудистых событий [320, 321], более низкими затратами, связанными со здоровьем [322]. В проспективном РКИ mAFA-II частота комбинированной конечной точки была значимо ниже при применении алгоритма ABC по сравнению с обычной практикой (1,9% vs 6%; отношение рисков (ОР) 0,39; 95% ДИ 0,22-0,67, $p<0,001$) [323].

10.1. “А” Антикоагуляция/Профилактика инсульта (Anticoagulation/Avoid stroke)

Настоящий раздел содержит информацию о ФП у пациентов без тяжелого митрального стеноза и протезов клапанов сердца (для получения информации о ведении пациентов с ФП и КПС см. Раздел 11.7) [148].

10.1.1. Оценка риска инсульта

В целом ФП увеличивает риск развития инсульта в 5 раз, но этот риск неоднороден и зависит от ряда специфических и модифицируемых факторов риска инсульта. Основные факторы риска инсульта были установлены в РКИ у пациентов, не получающих антикоагулянты, которые проводились >20 лет назад несмотря на то, что в эти исследования были рандомизированы <10% пациентов, прошедших

скрининговый визит, а многие общие факторы риска не регистрировались и не определялись последовательно [324]. Эти данные позднее были дополнены доказательной базой больших когорт наблюдательных исследований, также изучающих пациентов, не включенных в РКИ. В последующем были выявлены данные визуализации, биомаркеры крови и мочи, которые также были ассоциированы с риском инсульта (табл. 7) [324, 325]. Кроме того, непароксизмальная ФП по сравнению с пароксизмальной ассоциирована с большим тромбоэмболическим риском (откорректированный по многим параметрам ОР 1,38; 95% ДИ 1,19-1,61; $p<0,001$) [156]. Примечательно, что многие факторы риска осложнений, связанных с ФП, также являются факторами риска развития самой ФП [33].

Общие факторы риска инсульта суммированы в основанной на клинических факторах шкале CHA₂DS₂-VASc (застойная СН, АГ, возраст ≥75 лет, СД, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины)) (табл. 8) [334].

Шкала оценки риска инсульта должна сочетать в себе простоту и практичность с точностью [354-356]. Как и любая шкала риска, основанная на клинических факторах, CHA₂DS₂-VASc лишь умеренно прогнозирует риск развития тромбоэмболических событий у пациентов высокого риска, но у пациентов с низким риском (CHA₂DS₂-VASc 0 (мужчины) или 1 (женщины)) действительно наблюдается низкая частота ишемического инсульта или смерти (<1%/год), и эти пациенты не нуждаются в лечении, направленном на профилактику инсульта.

Женский пол является возраст-зависимым фактором риска [357, 358]. Наблюдательные исследования показывают, что женщины без других факторов

Таблица 7

Факторы риска инсульта у пациентов с ФП

Наиболее часто изученные клинические факторы риска (систематический обзор) [324]	Положительные исследования/ Все исследования	Другие клинические факторы риска [325]	Маркеры визуализации [291, 326-328]	Биомаркеры крови/мочи [329-332]
Инсульт/ТИА/системная эмболия	15/16	Нарушение функции почек/ХБП	Эхокардиография	Сердечные тропонины Т и I
Артериальная гипертензия	11/20	СОАС	Дилатация ЛП	Натрийуретические пептиды
Старение (на десятилетие)	9/13	ГКМП	Спонтанное контрастирование или тромб ЛП	Цистатин С
Структурная патология сердца	9/13	Амилоидоз при дегенеративных церебральных и сердечных заболеваниях	Низкая пиковая скорость в УЛП	Протеинурия
			Сложная бляшка в аорте	КлКр/СКФ
Сахарный диабет	9/14	Гиперлипидемия		С-РБ
Сосудистые заболевания	6/17	Курение	Визуализация головного мозга	ИЛ-6
ХСН/дисфункция ЛЖ	7/18	Метаболический синдром [333]	Заболевание мелких сосудов	РФД-15
Пол (женский)	8/22	Злокачественное новообразование		Фактор Виллебранда
				Д-димер

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИЛ-6 — интерлейкин-6, КлКр — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, С-РБ — С-реактивный белок, РФД-15 — ростовой фактор дифференцировки 15, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТИА — транзиторная ишемическая атака, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 8

Шкала CHA₂DS₂-VASc [334]

Факторы риска и определения	Начисленные баллы	Комментарий
C Застойная сердечная недостаточность Клиническая СН или объективные данные за умеренную или тяжелую дисфункцию ЛЖ или ГКМП	1	Недавний анамнез декомпенсированной СН независимо от ФВЛЖ (включая СНнФВ или СНсФВ) или наличие (даже бессимптомное) умеренно-тяжелой систолической дисфункции ЛЖ по данным визуализации [335]; ГКМП повышает риск инсульта [336], прием ОАК снижает риск инсульта [337].
H Гипертензия или прием гипотензивной терапии	1	Артериальная гипертензия может приводить к сосудистым изменениям, которые предрасполагают к инсульту, и адекватный контроль АД со временем может меняться [324]. Оптимальное целевое значение АД, связанное с наименьшим риском ишемического инсульта, смерти и других сердечно-сосудистых исходов 120-129/<80 мм рт.ст. [338].
A Возраст 75 лет и старше	2	Возраст является мощным фактором риска инсульта, и большинство популяционных когорт показывают, что риск увеличивается у пациентов 65 лет и старше [339]. Риск, связанный с возрастом, является непрерывным, но из соображений простоты и практичности 1 балл присуждается для возраста 65-74 года и 2 балла для возраста ≥75 лет.
D Сахарный диабет Лечение пероральными гипогликемическими препаратами и/или инсулином или уровень глюкозы в крови натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л)	1	Сахарный диабет является общепризнанным фактором риска инсульта, и в последнее время было выявлено, что риск инсульта связан с продолжительностью сахарного диабета (чем дольше анамнез сахарного диабета, тем выше риск тромбоэмболии [340]) и повреждения органов-мишеней, например, ретинопатии [341]. Сахарный диабет 1 и 2 типов связаны с приблизительно одинаковым риском тромбоэмболии у пациентов с ФП, хотя этот риск может быть немного выше у пациентов в возрасте <65 лет с сахарным диабетом 2 типа по сравнению с пациентами с сахарным диабетом 1 типа [342].
S Инсульт Инсульт, ТИА или тромбоэмболия в анамнезе	2	Перенесенный ранее инсульт, системная эмболия или ТИА ассоциированы с более высоким риском ишемического инсульта, поэтому оцениваются в 2 балла. Несмотря на то, что пациенты с ФП и ВЧК (включая геморрагический инсульт) исключаются из РКИ, они имеют крайне высокий риск последующего ишемического инсульта, и недавние наблюдательные исследования показали, что польза от назначения ОАК превышает риски у этой группы пациентов [343-345].
V Сосудистые заболевания Ангиографически значимое поражение коронарных артерий, перенесенный инфаркт миокарда, поражение периферических артерий или бляшка в аорте	1	Сосудистые заболевания (ЗПА или инфаркт миокарда) сопряжены с 17-22% повышенным риском, особенно у пациентов азиатского происхождения [346-348]. Значимое поражение коронарных артерий по данным ангиографии является независимым фактором риска ишемического инсульта у пациентов с ФП (корригированное отношение рисков 1,29, 95% ДИ 1,08-1,53) [349]. Сложная бляшка в нисходящей аорте, индикатор серьезного сосудистого заболевания, также является мощным предиктором ишемического инсульта [350].
A Возраст 65-74 года	1	См. выше. Недавние данные из Азии показали, что риск инсульта может увеличиваться в возрасте 50-55 лет и выше, и у пациентов азиатского происхождения можно использовать модифицированную шкалу CHA ₂ DS ₂ -VASc [351-352].
Sc Категория пола (женский)	1	Скорее модификатор риска инсульта, а не фактор риска [353].
Максимальный балл	9	

Сокращения: АД — артериальное давление, ВЧК — внутричерепное кровотечение, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДИ — доверительный интервал, ЗПА — заболевание периферических артерий, ЛЖ — левый желудочек, ОАК — пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

риска инсульта (CHA₂DS₂-VASc 1) обладают низким риском инсульта, сопоставимым с пациентами мужского пола с CHA₂DS₂-VASc 0 [359]. Упрощенная шкала CHA₂DS₂-VA может помочь в принятии решения о назначении ОАК у пациентов с ФП, но без учета пола риск инсульта у женщин может быть недооцененным [360, 361]. При наличии >1 фактора риска инсульта, не связанного с полом, женщины с ФП

постоянно имеют значительно более высокий риск инсульта по сравнению с мужчинами [353, 362].

Многие клинические факторы риска инсульта (например, почечная недостаточность, СОАС, дилатация ЛП [291, 326, 363-365]) тесно связаны с компонентами CHA₂DS₂-VASc, но их учет не улучшает прогностическую ценность шкалы (взаимосвязь курения и ожирения с риском инсульта при ФП также

является спорной) [366]. Различные биомаркеры (например, тропонин, натрийуретический пептид, ростовой фактор дифференцировки (РФД) 15, фактор Виллебранда) продемонстрировали лучшую эффективность в прогнозировании резидуального риска инсульта по сравнению с клиническими факторами риска у пациентов с ФП, получавших антикоагулянтную терапию [329, 367]. Несмотря на это, многие из биомаркеров (а также некоторые клинические факторы риска) позволяют прогнозировать как риск инсульта, так и риск кровотечения [329] или не связаны ни с ФП, ни с сердечно-сосудистыми заболеваниями и часто (неспецифически) указывают на заболевание сердца или пациента.

Более сложные клинические шкалы (например, Global Anticoagulant Registry in the FIELD — Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF)) [368] и шкалы с оценкой биомаркеров (например, Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) [369, 370], Intermountain Risk Score [371], ABC-stroke (Age, Biomarkers, Clinical history) [372]) умеренно прогнозируют риск инсульта, но статистически значимо. Шкала ABC-stroke, которая включает возраст, анамнез инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА), высокочувствительный тропонин Т (вч-TnT) и N-терминальный-прогормон-натрийуретический пептид типа В, была апробирована в исследованиях с изучением НОАК [373-375]. Стратегия лечения пациентов с ФП, основанная на биомаркерах и направленная на снижение риска инсульта и смерти, в настоящее время изучается в текущих РКИ (ABC-AF Study, NCT03753490).

Поскольку рутинное применение шкал риска на основе биомаркеров в настоящее время существенно не повлияет на первоначальные решения по профилактике инсульта у пациентов, которые уже получают ОАК на основании данных шкалы CHA₂DS₂-VASc (а ограничения в практическом применении биомаркеров будет сопровождаться повышенными затратами здравоохранения) [355, 376, 377], биомаркеры могут дополнительно уточнить риск инсульта среди пациентов, изначально классифицированных в группы низкого риска, и пациентов с одним, отличным от пола, фактором риска CHA₂DS₂-VASc [378].

Исследования, изучающие шкалу CHA₂DS₂-VASc, сообщают о широком диапазоне частоты инсульта в зависимости от условий проведения исследований (в обществе или в больнице), методологии (например, исключение пациентов, которые в последующем получили терапию ОАК, приведет к смещению частоты инсульта в сторону низких уровней), этнической принадлежности пациентов и распространенности специфических факторов риска в популяции исследований (разные факторы риска могут иметь разный вес, пороги по возрасту для инициации НОАК могут отличаться у пациентов с различными,

отличными от пола, факторами риска, например, для пациентов с СН 35 лет, с АГ или СД 50 лет, с сосудистыми заболеваниями 55 лет) [379, 380]. Ни в одном РКИ не рассматривалась потребность в приеме ОАК у пациентов с 1 фактором риска, не связанным с полом, по шкале CHA₂DS₂-VASc (для получения высокой частоты событий и своевременного завершения исследования с изучением ОАК в них в основном включались пациенты с высоким риском), но субанализ результатов и обсервационные данные указывают на то, что от применения ОАК пациенты получают клиническую пользу тогда, когда снижение частоты инсульта превышает потенциальный вред от приема ОАК в виде серьезных кровотечений [339, 381].

Для многих факторов риска (например, возраст) риск инсульта является континуумом, а не искусственно созданными категориями низкого, умеренного и высокого риска. Факторы риска динамичны, и учитывая старение популяции пациентов с ФП с множественными (часто изменяющимися) сопутствующими заболеваниями, риск инсульта следует пересчитывать при каждом клиническом осмотре. Недавние исследования показали, что после изменения профиля риска пациенты с большей вероятностью перенесут инсульт [382, 383]. Многие пациенты с исходно низким риском (>15%) будут иметь ≥1 фактора риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, не связанного с полом, в течение 1 года после возникновения ФП [384-386], а 90% новых сопутствующих заболеваний будут выявлены через 4,4 мес. после диагностики ФП [387].

Сотрудникам Исследовательского института по изучению пациент-ориентированных исходов было поручено провести систематический обзор 61 исследований, сравнивающих диагностическую точность и влияние на принятие решения доступных клинических инструментов, технологий визуализации и ассоциированных факторов риска для прогнозирования тромбоэмболических событий и риска кровотечения у пациентов с ФП [388]. Авторы пришли к выводу, что шкалы CHADS₂ (анамнез СН, АГ, возраст ≥75 лет, СД, анамнез инсульта или ТИА), CHA₂DS₂-VASc и ABC имеют лучшие результаты в отношении прогнозирования риска тромбоэмболических событий (умеренная убедительность доказательств прогностической способности для каждой шкалы).

10.1.2. Оценка риска кровотечения

При инициации антитромботической терапии потенциальный риск кровотечения также должен быть оценен. Немодифицируемые и частично модифицируемые факторы риска (табл. 9) совместно с модифицируемыми являются важными факторами, способствующими развитию кровотечения [389].

Таблица 9

Факторы риска кровотечения на фоне лечения ОАК и антиагрегантами

Немодифицируемые	Потенциально модифицируемые	Модифицируемые	Биомаркеры
Возраст >65 лет Серьезное кровотечение в анамнезе Тяжелая почечная недостаточность (на диализе или трансплантация почки) Тяжелая печеночная недостаточность (цирроз) Злокачественное новообразование Генетические факторы (например, полиморфизм CYP 2C9) Инсульт в анамнезе, заболевания мелких сосудов и др. Сахарный диабет Когнитивная дисфункция/деменция	Старческий возраст ± высокий риск падений ^a Анемия Снижение количества или функции тромбоцитов Почечная недостаточность с КлКр <60 мл/мин Стратегия ведения АВК ^b	Гипертензия/повышенное САД Сопутствующее лечение антиагрегантами/НПВС Чрезмерное употребление алкоголя Отсутствие приверженности к ОАК Травмоопасное хобби/род деятельности Мост-терапия с гепарином с контролем МНО (целевой 2,0-3,0), целевое ВТД >70% ^c Соответствующий выбор ОАК и коррекция дозы ^d	РФД-15 Цистатин С/СКФ-ЕРІ вч-ТпТ Фактор Виллебранда (+ другие маркеры коагуляции)

Примечание: ^a — вспомогательные средства для ходьбы; коррекционная обувь; оценка факторов, предрасполагающих к падению; неврологическое обследование при необходимости, ^b — тщательный мониторинг МНО, специализированное ведение пациентов на терапии ОАК, самоконтроль/самоведение, обучающие/поведенческие вмешательства, ^c — для пациентов, получающих терапию АВК, ^d — коррекция дозы, основанная на возрасте, массе тела пациента и уровне креатинина.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, вч-ТпТ — высокочувствительный тропонин Т, КлКр — клиренс креатинина, МНО — международное нормализованное отношение, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ОАК — пероральные антикоагулянты, РФД-15 — ростовой фактор дифференцировки 15, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, CYP — cytochrome P, цитохром Р.

Таблица 10

Клинические факторы риска по шкале HAS-BLED [395]

Факторы риска и определения	Начисленные баллы
H Неконтролируемая артериальная гипертензия САД >160 мм рт.ст.	1
A Нарушение функции почек и/или печени Диализ, трансплантация, креатинин сыворотки >200 ммоль/л, цирроз, билирубин >2 ВГН, АСТ/АЛТ/ЩФ >3 ВГН	1 балл за каждый признак
S Инсульт Ишемический или геморрагический ^a инсульт в анамнезе	1
B Предрасположенность или кровотечение в анамнезе Серьезное кровотечение в анамнезе, или анемия, или тяжелая тромбоцитопения	1
L Лабильное МНО ^b ВТД <60% у пациентов, получающих АВК	1
E Пожилые Возраст >65 лет или крайняя степень хрупкости	1
D Прием лекарственных средств или чрезмерное употребление алкоголя Сопутствующий прием антиагрегантов или нестероидных противовоспалительных средств и/или чрезмерное ^c употребление алкоголя в нед.	1 балл за каждый признак
Максимальная оценка	9

Примечание: ^a — геморрагический инсульт также оценивается в 1 балл в пункте "В", ^b — актуально для пациентов, получающих АВК, ^c — чрезмерное употребление или злоупотребление алкоголем определяется как избыточное (например, >14 порций в нед.), когда, по оценке врача, это может повлиять на здоровье или риск кровотечения.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АЛТ — аланин-аминотрансфераза, АСТ — аспартат-аминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, МНО — международное нормализованное отношение, САД — систолическое артериальное давление, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Примечательно, что анамнез падений не является независимым фактором риска кровотечения у пациентов, получающих ОАК (исследования с моделированием ситуации продемонстрировали, что пациенту, получающему ОАК, необходимо упасть 295 раз/год, чтобы риск серьезного кровотечения превысил пользу от профилактики ишемического инсульта) [390].

Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска вошли в основу шкал для оценки риска кровотечения [368, 391-395], как правило, эти шкалы обладают умеренной предсказательной способностью в отношении прогнозирования развития кровотечений [396, 397]. Исследования, сравнивающие конкретные шкалы риска кровотечений, показали противоречивые результаты [393, 394, 398].

Различные биомаркеры были предложены для прогнозирования риска кровотечения, однако многие из них изучались в когортах пациентов, получавших ОАК (в то время как риск кровотечения следует оценивать на каждом этапе: исходно, когда пациент не получает ОАК, когда получает аспирин, и впоследствии на фоне терапии ОАК). Кроме того, биомаркеры способны неспецифически прогнозировать риск развития инсульта, смерти, СН и пр. [399, 400], или даже риск, не связанный с сердечно-сосудистой патологией (например, глаукому) [401], а доступность некоторых биомаркеров в рутинной клинической практике ограничена.

Сообщается, что основанная на биомаркерах шкала риска ABC-bleeding (Age — возраст, Biomarkers — биомаркеры (РФД-15, вч-TnT, уровень гемоглобина), Clinical history (prior bleeding) — анамнез предшествующего кровотечения) [375, 402] превосходит клинические шкалы риска, однако другие исследования не продемонстрировали преимуществ ABC-bleeding по сравнению с HAS-BLED (табл. 10) при долгосрочном наблюдении, к тому же шкала HAS-BLED была лучше в выявлении пациентов низкого риска (0-2) [403]. В систематическом обзоре, выполненном по заказу Исследовательского института по изучению пациент-ориентированных исходов [388], охватывающем 38 исследований по прогнозированию риска кровотечений, шкала HAS-BLED имела лучшие данные по прогнозированию риска кровотечения (умеренная убедительность доказательств), что согласуется с другими систематическими обзорами и метаанализами, сравнивающими различные подходы к прогнозированию риска кровотечения [404-406].

Высокие значения риска кровотечения не должны приводить к отмене ОАК, поскольку чистая клиническая польза от ОАК у этих пациентов превышает риск кровотечения. Тем не менее формальная оценка риска кровотечения у пациентов, принимающих ОАК, позволяет акцентировать внимание на модифицируемых факторах риска кровотечения, которые должны контролироваться и (пере)оцениваться при каждом визите и выявлять пациентов высокого риска с немодифицируемыми факторами риска кровотечения, которых следует ориентировать на ранние (например, через 4 нед., а не через 4-6 мес.) и частые клинические осмотры [389, 407]. Выявление пациентов с высоким риском кровотечения также необходимо при определении стратегии антитромботической терапии в отдельных группах пациентов с ФП, например, перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ).

В целом, оценка риска кровотечения, основанная только на модифицируемых факторах риска хуже по сравнению с формальными шкалами оценки риска кровотечения [408-410], которые также учитывают взаимосвязь модифицируемых и немодифицируемых

факторов риска. Риск кровотечения может меняться, и внимание к изменению профиля — строгий предиктор развития серьезных кровотечений по сравнению с оценкой риска кровотечения только при исходном осмотре. В недавнем исследовании было показано что риск развития серьезных кровотечений в течение первых 3 мес. в 3,5 раза выше у пациентов, у которых изменился профиль риска [389].

В исследовании mAFA-II проспективный динамический мониторинг и переоценка риска с использованием шкалы HAS-BLED (вместе с комплексным ведением на основе приложений) были ассоциированы с меньшим количеством серьезных кровотечений, коррекцией модифицируемых факторов риска кровотечения и повышенной приверженностью к терапии ОАК. Напротив, частота кровотечений была выше, а прием ОАК в целом снизился на 25% в группе обычной тактики ведения при сравнении исходно и через 12 мес. [411].

10.1.3. Абсолютные противопоказания к приему ОАК

Существует небольшое количество абсолютных противопоказаний к терапии ОАК: активное серьезное кровотечение (где необходимо определить источник кровотечения и начать лечебные мероприятия), ассоциированные сопутствующие состояния (тяжелая тромбоцитопения $<50/\text{мл}$, тяжелая анемия и пр.) или недавнее большое кровотечение (например, внутричерепное кровотечение (ВЧК)). В таких случаях могут быть рассмотрены немедикаментозные варианты лечения (Раздел 11.4.3).

10.1.4. Терапия, направленная на профилактику инсульта

10.1.4.1. Антагонисты витамина К

По сравнению с группой контроля или плацебо, терапия антагонистами витамина К (АВК) (чаще варфарином) снижает риск инсульта на 64%, а смертности на 26% [412] и до сих широко применяется у пациентов с ФП во всем мире. АВК в настоящее время являются единственными препаратами выбора с достаточным профилем безопасности у пациентов с ФП и ревматическим митральным пороком сердца или искусственным клапаном сердца.

Применение АВК ограничено узким терапевтическим диапазоном, требующим частого контроля международного нормализованного отношения (МНО) и коррекции дозы [413]. При соблюдении адекватного времени в терапевтическом диапазоне ((ВТД) $>70\%$) АВК являются эффективными и относительно безопасными препаратами. Качество лечения АВК (количественно оцениваемое ВТД на основе метода Розендаала или процентного соотношения МНО в диапазоне) коррелирует с частотой геморрагических и тромбозмболических событий [414]. При высоких значениях ВТД эффектив-

ность АВК в профилактике инсульта может быть сопоставима с НОАК, в то время как относительная безопасность НОАК меньше зависит от ВТД, а их применение ассоциировано с более низкой частотой серьезных кровотечений (например, ВЧК), наблюдаемой при сравнении НОАК с варфарином, несмотря на то, что абсолютная разница в частоте невелика [415, 416].

Многочисленные факторы (в т.ч. генетические, сопутствующий прием препаратов и пр.) влияют на интенсивность антикоагулянтного действия АВК. Наиболее распространенные из этих факторов были объединены в шкалу SAME-TT₂R₂ (женский пол, возраст <60 лет, сопутствующие заболевания (наличие как минимум 2 сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз периферических артерий, хроническая СН, перенесенный инсульт, заболевания легких, болезни почек или печени), препараты, взаимодействующие с варфарином (например, амиодарон), курение (≥2 лет), неевропеидная раса) [417]. Шкала позволяет выявить пациентов, у которых меньше шансов достигнуть удовлетворительного значения ВТД на терапии АВК (>2 баллов) и которые получают больше преимуществ от приема НОАК. Если пациентам с SAME-TT₂R₂ >2 назначается терапия АВК, необходимо приложить активные усилия, направленные на улучшение ВТД (например, более интенсивные регулярные осмотры, обучение/консультирование, частые проверки МНО, или, что более удобно, следует пересмотреть назначение НОАК) [418].

10.1.4.2. Не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты

В четырех основных РКИ апиксабан, дабигатран, эдоксабан и ривароксабан продемонстрировали не меньшую эффективность по сравнению с варфарином в профилактике инсульта/системной эмболии [419-422]. В метаанализе этих РКИ НОАК были ассоциированы со значительным снижением

риска инсульта/системной эмболии на 19%, снижением геморрагического инсульта на 51% [423] и аналогичным с АВК снижением риска ишемического инсульта, но НОАК были связаны со значительным 10% снижением смерти от всех причин (дополнительная таблица 8). При приеме НОАК по сравнению с варфарином наблюдалось незначительное снижение риска серьезного кровотечения на 14%, значительное снижение ВЧК на 52% и увеличение частоты желудочно-кишечных кровотечений на 25% [423].

Снижение относительного риска серьезных кровотечений при назначении НОАК было значимо выше в группе пациентов с неудовлетворительным контролем МНО (например, ВТД <66%). Метаанализ 5 исследований с НОАК (RE-LY (Randomized Evaluation of Long Term Anticoagulant Therapy), ROCKET-AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation), J-ROCKET AF, ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation), и ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation — Thrombolysis In Myocardial Infarction 48)) показал, что стандартные дозы НОАК более эффективны и безопасны в популяции пациентов азиатского происхождения [424]. В исследовании AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid (ASA) to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) у пациентов с ФП, которые отказались или не переносили лечение АВК, апиксабан в дозе 5 мг 2 раза/сут. значительно снижал риск инсульта/системной эмболии без существенной разницы в частоте серьезных кровотечений или ВЧК по сравнению с аспирином [425].

Данные постмаркетинговых наблюдательных исследований по эффективности и безопасности дабигатрана [426, 427], ривароксана [428, 429], апик-

Таблица 11

Критерии подбора дозы НОАК

	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан
Стандартная доза	150 мг 2 раза/сут.	20 мг 1 раз/сут.	5 мг 2 раза/сут.	60 мг 1 раз/сут.
Низкая доза	110 мг 2 раза/сут.			
Сниженная доза		15 мг 1 раз/сут.	2,5 мг 2 раза/сут.	30 мг 1 раз/сут.
Критерии снижения дозы	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут. назначается пациентам с: • Возрастом ≥80 лет • Одновременным приемом верапамила или • Повышенным риском кровотечения	КлКр 15-49 мл/мин	Минимум 2 из 3 критериев: • Возраст ≥80 лет, • Масса тела ≤60 кг или • Креатинин сыворотки ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л)	При наличии любого из критериев: • КлКр 15-50 мл/мин, • Масса тела ≤60 кг, • Одновременный прием дронедакона, циклоспорина, эритромицина или кетоконазола

Сокращение: КлКр — клиренс креатинина, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты.

сабана [430] и эдоксабана [431] по сравнению с варфарином продемонстрировали аналогичные с соответствующими РКИ результаты. Учитывая убедительные данные в пользу лечения НОАК, пациенты с ФП должны быть проинформированы о такой опции лечения.

Толерантность к терапии НОАК, как правило, выше, чем к АВК, чему способствует лучший фармакокинетический профиль НОАК [432] (дополнительная таблица 9) и благоприятный профиль безопасности и эффективности, особенно среди пациентов пожилого возраста, пациентов с нарушением функции почек или перенесших инсульт и пр. [433]. Так как пациенты с терминальной почечной недостаточностью были исключены из основных РКИ, доступны режимы сниженных доз ривароксабана, эдоксабана и апиксабана для пациентов с тяжелой ХБП (клиренс креатинина (КлКр) 15-30 мл/мин по формуле Кокрофта-Гаулта) [434, 435]. Учитывая тот факт, что в клинической практике часто встречаются случаи необоснованного снижения доз НОАК [436], что увеличивает риск инсульта/системной эмболии, госпитализаций и смерти без снижения риска кровотечения [437], терапия НОАК должна быть оптимизирована на основании профиля эффективности и безопасности каждого НОАК у отдельных групп пациентов (табл. 11).

10.1.4.3. Другие антитромботические препараты

В исследовании ACTIVEW (Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events) двойная антиагрегантная (антитромботическая) терапия (ДАТ) с аспирином и клопидогрелем была менее эффективна, чем варфарин для профилактики инсульта, системной эмболии, инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти (ежегодный риск событий составил 5,6% vs 3,9%, $p=0,0003$), при аналогичной частоте крупных кровотечений [438]. В исследовании ACTIVE-A пациенты, не подходящие для антикоагулянтной терапии, имели более низкую частоту тромбоэмболических осложнений при добавлении клопидогрела к аспирину по сравнению с одним аспирином, но и значительно высокую частоту больших кровотечений [439]. Монотерапия аспирином оказалась неэффективной в профилактике инсульта по сравнению с отсутствием антитромботической терапии и была связана с более высоким риском ишемического инсульта у пожилых пациентов [440].

В целом монотерапия антиагрегантами неэффективна в профилактике инсульта и потенциально вредна (особенно у пожилых пациентов с ФП) [441, 441], а ДАТ ассоциирована с аналогичным с ОАК риском кровотечения. Следовательно, не следует применять антиагрегантную терапию для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

10.1.4.4. Комбинированная антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

Применение антиагрегантной терапии, за исключением пациентов с ФП, все еще часто встречается в клинической практике, особенно у пациентов без показаний (например, атеросклероз периферических артерий, ИБС, цереброваскулярные заболевания) [443]. Имеется ограниченная доказательная база в пользу комбинированной терапии исключительно для профилактики инсульта у пациентов с ФП без эффекта в отношении снижения частоты инсульта, инфаркта миокарда или смерти, но со значительным увеличением риска серьезного кровотечения и ВЧК [441, 442].

10.1.4.5. Окклюзия и иссечение УЛП

10.1.4.5.1. Устройства для окклюзии УЛП. Только окклюдер Watchman сравнивался с терапией АВК в РКИ (PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients With Atrial Fibrillation) и PREVAIL (Watchman LAA Closure Device in Patients With Atrial Fibrillation Versus Long Term Warfarin Therapy)) [444-446], где окклюзия УЛП не уступала медикаментозной профилактике инсульта АВК у пациентов с ФП и умеренным риском инсульта, с возможностью снижения частоты кровотечений при более длительном наблюдении [447]. Окклюзия УЛП может также снизить риск инсульта у пациентов с противопоказаниями к терапии ОАК [448, 449].

Крупный европейский регистр сообщил о высокой частоте успешной имплантации (98%) окклюдеров с допустимой частотой осложнений, связанных с процедурой имплантации, 4% в течение 30 сут. [450]. Тем не менее процедура имплантации может сопровождаться серьезными осложнениями (в реальной клинической практике частота осложнений выше, чем в исследованиях, спонсируемых фирмами, что также может указать на предвзятость при интерпретации данных), а обнаружение тромба, ассоциированного с окклюдером, не является благоприятным результатом [451-454]. Антитромботическая терапия никогда не изучалась в РКИ и основана на ранних исследованиях с включением как минимум аспирина (табл. 12). Для пациентов, которые не переносят никакую антитромботическую терапию, альтернативой может служить эпикардальный доступ (например, система Lariat) или торакоскопическое клипирование УЛП [455, 456].

Примечательно, что эффективность окклюзии УЛП не уступала терапии АВК и была обусловлена профилактикой геморрагических инсультов с тенденцией к увеличению ишемических. Среди ограничений к окклюзии УЛП как стратегии снижения риска инсульта следует рассмотреть также тот факт, что ФП ведет себя как маркер риска инсульта. Отмена

Таблица 12

Антитромботическая терапия после окклюзии УЛП

Устройство/пациент	Аспирин	ОАК	Клопидогрел	Комментарии
Watchman/низкий риск кровотечения	75-325 мг/сут. неопределенно долго	Начать варфарин после процедуры (целевое МНО 2-3) до 45 сут. или продолжить до подтверждения ^a адекватной герметизации УЛП по данным ЧПЭхоКГ. НОАК — возможная альтернатива	Начать 75 мг/сут. после завершения ОАК, продолжить в течение 6 мес. после процедуры	В некоторых центрах специалисты не отменяют ОАК во время процедуры (нет данных в подтверждение/опровержение этого подхода)
Watchman/высокий риск кровотечения	75-325 мг/сут. неопределенно долго	Нет	75 мг/сут. в течение 1-6 мес. при обеспечении адекватной герметизации УЛП ^a	Клопидогрел часто назначается на короткий период в случаях высокого риска
ACP/Amulet	75-325 мг/сут. неопределенно долго	Нет	75 мг/сут. в течение 1-6 мес. при обеспечении адекватной герметизации УЛП ^a	Клопидогрел в случае хорошей переносимости может заменить аспирин при долгосрочном назначении

Необходимо назначить нагрузочную дозу аспирина или клопидогрела до процедуры, если пациент ранее не получал терапию соответствующими препаратами. Всем пациентам следует вводить гепарин с поддержанием уровня активированного частичного тромбопластинового времени >250 сек до или незамедлительно после транссептальной пункции с последующим введением низкомолекулярного гепарина если назначен варфарин.

Примечание: ^a — затек крови с размером струи <5 мм.

Сокращения: МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, АСР — Amplatzer™ Cardiac Plug.

терапии ОАК после окклюзии УЛП может привести к недостаточному лечению общего риска инсульта, связанного с атриопатией.

10.1.4.5.2. Хирургическая окклюзия и иссечение УЛП.

Многочисленные наблюдательные исследования указывают на осуществимость и безопасность хирургической окклюзии/иссечения УЛП, но данные из контролируемых исследований ограничены [457-459]. Остаточная струя из УЛП или неполная окклюзия могут быть ассоциированы с повышенным риском инсульта [460]. В большинстве исследований окклюзия/иссечение УЛП выполнялась в ходе других кардиохирургических вмешательств на открытом сердце, а в последние годы и в сочетании с хирургической аблацией ФП [459, 461] или в качестве изолированной торакоскопической процедуры. В настоящее время продолжается крупное РКИ с участием пациентов с окклюзией/иссечением УЛП в ходе сопутствующих кардиохирургических вмешательств [462].

Наиболее частым обоснованием для окклюзии/иссечения УЛП в клинической практике являются высокий риск кровотечения или, что еще реже, противопоказания к ОАК [450]. Однако окклюдеры УЛП не тестировались в такой популяции. Большинство пациентов, которые несколько лет назад не переносили терапию АВК, сейчас относительно хорошо переносят терапию НОАК [433, 463, 464]. Окклюдеры УЛП не сравнивались с НОАК у пациентов с риском кровотечения или с хирургической окклюзией/иссечением УЛП. Долгосрочная терапия аспирином часто встречается у этих пациентов [465], и можно задаться вопросом, не будет ли предпочтительней назначить НОАК, если аспирин у этой популяции

пациентов хорошо переносится. Существует необходимость в исследованиях с достаточной мощностью, чтобы определить подходящие показания к окклюзии/иссечению УЛП по сравнению с терапией НОАК у пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии, у пациентов, перенесших ишемический инсульт на антикоагулянтной терапии, а также для оценки обоснованности назначения антитромботической терапии после окклюзии УЛП.

10.1.4.6. Длительная терапия ОАК в зависимости от бремени ФП

Несмотря на то, что риск ишемического инсульта/системной эмболии выше у пациентов с непароксизмальной ФП по сравнению с пациентами с пароксизмальной ФП, и прогрессирование ФП ассоциировано с увеличением количества неблагоприятных явлений [169, 466], клинически определенные временные паттерны ФП не должны влиять на решение о назначении ОАК, что должно быть обусловлено только факторами риска инсульта [156]. Ведение пациентов с ЭЧПР/субклинической ФП обсуждается в Разделе 16. Риск инсульта у пациентов с ЭЧПР может быть ниже, чем у пациентов с диагностированной ФП [467], и инсульт чаще возникает без четкой временной связи с ЭЧПР/субклинической ФП [179, 226], что указывает на роль последнего как маркера, а не фактора риска инсульта [4, 172]. Требуют ли ЭЧПР/субклиническая ФП такого же терапевтического подхода, как ФП [7], в настоящее время неизвестно, и клиническая польза от терапии ОАК у пациентов ЭЧПР/субклинической ФП >24 ч изучается в ряде текущих РКИ [4].

Стоит отметить, что у пациентов с субклинической ФП/ЭЧПР могут развиваться предсердные тахикардии продолжительностью >24 ч [468] и клиническая ФП, поэтому эти пациенты, особенно с длительными эпизодами ЭЧПР и высоким риском, требуют более тщательного наблюдения с использованием технологий удаленного мониторинга [469]. Учитывая динамический характер ФП, а также риск инсульта, зафиксированная продолжительность эпизода в период одного мониторинга не обязательно будет такой же в следующий.

10.1.4.7. Длительная терапия ОАК в зависимости от стратегии контроля симптомов

Контроль симптомов основывается на пациент-и симптом-ориентированных подходах по контролю частоты и ритма. Выбор стратегии контроля симптомов не должен влиять на решение о назначении ОАК, которое, в свою очередь, должно быть обусловлено факторами риска инсульта, а не предполагаемым успехом удержания синусового ритма.

10.1.5. Управление риском кровотечения, связанного с терапией антикоагулянтами

10.1.5.1. Стратегии минимизации риска кровотечения

Обеспечение хорошего качества лечения АВК (ВТД >70%) и выбор соответствующей дозы НОАК (в соответствии с критериями снижения дозы, указанными в инструкции препарата) являются важными факторами минимизации риска кровотечения. Как обсуждалось в Разделе 10.1.2, при каждом визите пациента следует уделить внимание модифицируемым факторам риска и проводить оценку риска кровотечения, чтобы выявить пациентов с высоким риском кровотечения и ориентировать их на более ранние осмотры (например, через 4 нед. вместо 4–6 мес.) [407]. Следует избегать сопутствующего применения антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию. Риск кровотечения может меняться, и внимание на изменение профиля риска кровотечения является сильным предиктором серьезных кровотечений особенно в первые 3 мес. [389].

10.1.5.2. Группы повышенного риска

Отдельные группы пациентов высокого риска недостаточно представлены в РКИ, включая пожилых пациентов (≥90 лет), пациентов с когнитивными нарушениями/деменцией, недавним кровотечением или предшествующим анамнезом ВЧК, с терминальной ХБП, печеночной недостаточностью, злокачественными новообразованиями и пр. Данные наблюдательных исследований предполагают, что такие пациенты имеют высокий риск ишемического инсульта и смерти, и многие из них могут получить клиническую пользу от ОАК.

Пациенты с нарушением функции печени могут быть подвержены более высокому риску кровотечения на терапии АВК, и, возможно, меньшему на терапии НОАК. Данные наблюдательных исследований с участием пациентов с цирротическим поражением печени позволяют предположить, что польза от снижения риска ишемического инсульта может превысить риск геморрагических осложнений [470–472].

У пациентов с недавним анамнезом кровотечения в рамках мультидисциплинарного подхода следует уделить внимание наличию предрасполагающих состояний (например, кровоточащая язва или полип у пациентов с желудочно-кишечными кровотечениями) и возобновлению терапии ОАК, как только это будет возможно. Следует рассмотреть назначение таких НОАК как апиксабан или дабигатран 110 мг 2 раза/сут., которые не часто были ассоциированы с желудочно-кишечным кровотечением по сравнению с варфарином. Если не возобновлять терапию ОАК, существует более высокий риск инсульта и смерти, хотя риск повторного кровотечения может быть выше [473]. Точно так же профилактика тромбоэмболических событий у пациентов со злокачественными новообразованиями может потребовать решения мультидисциплинарной команды, чтобы подойти сбалансированно к снижению риска инсульта и серьезного кровотечения, которое может зависеть от типа образования, локализации, стадии, противоопухолевой терапии и пр.

Профилактика тромбоэмболических событий у отдельных групп пациентов подробно обсуждается в Разделе 11.

10.1.6. Принятие решения о профилактике инсульта

В наблюдаемых популяционных когортах инсульт и смерть являются значимыми конечными точками, а некоторые случаи летального исхода являются следствием фатальных инсультов (конечные точки в популяционных когортах не оцениваются, проведение визуализации головного мозга и патологоанатомического исследования не требуется). Поскольку терапия ОАК значительно снижает риск развития инсульта (на 64%) и риск смерти от всех причин (на 26%) по сравнению с группой контроля или плацебо [412], конечные точки в виде инсульта и/или смерти сильно влияют на принятие решения о назначении профилактической терапии.

Порог инициации антикоагулянтной терапии для профилактики инсульта должен быть сбалансирован между снижением риска ишемического инсульта и развитием ВЧК и связанного с ним КЖ, и оценивается как 1,7%/год для варфарина и 0,9%/год для НОАК (для анализа использовался пример дабигатрана) [474]. Порог варфарина может быть еще ниже при условии удовлетворительного контроля антикоагуляции с ВТД >70% [475].

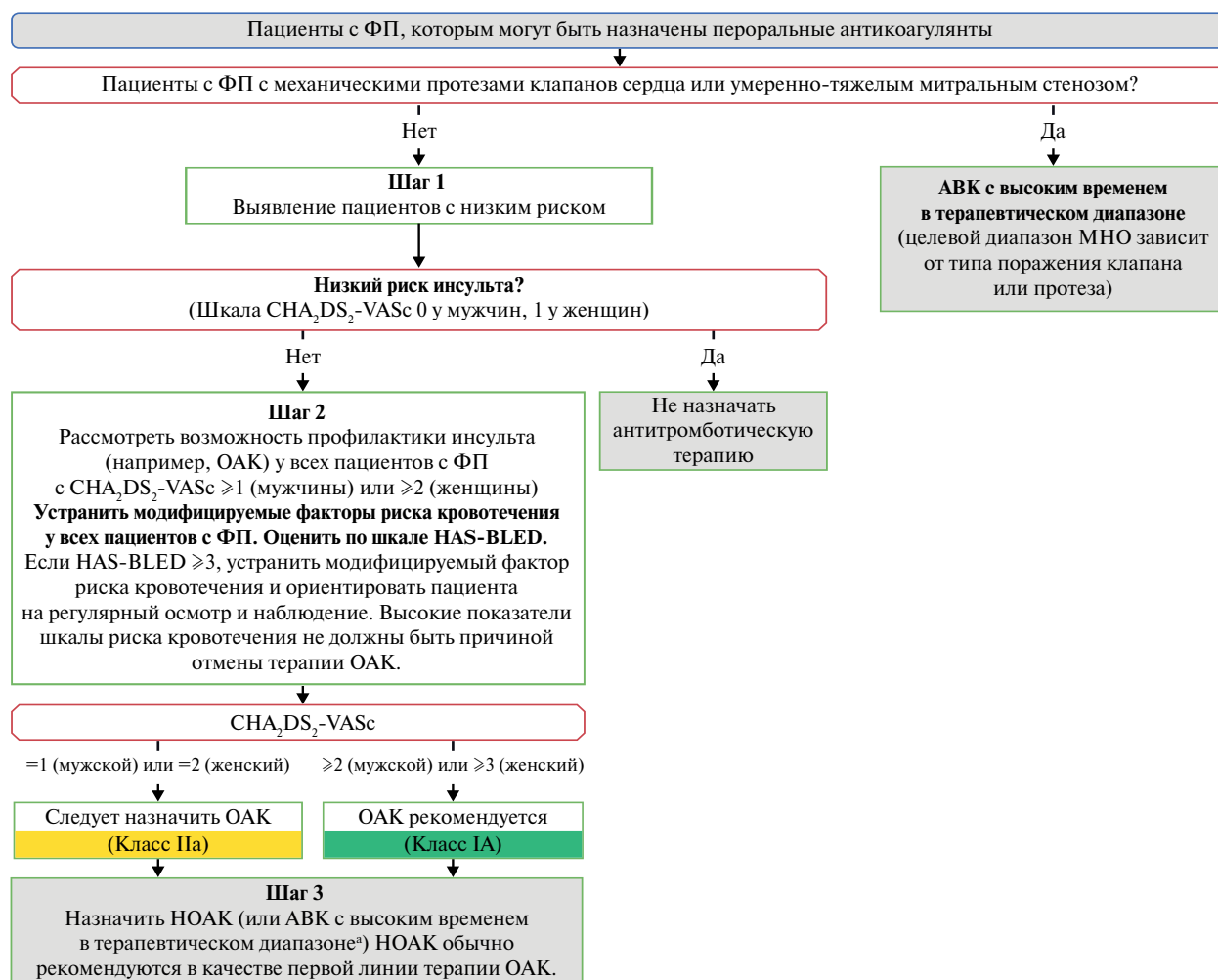


Рис. 12. “А” — Антикоагуляция/профилактика инсульта. Трехшаговый алгоритм ФП.

Примечание: ^a — если рассматривается назначение АВК, необходимо дать оценку по шкале SAME-TT₂R₂: при 0-2 можно рассмотреть назначение АВК (например, варфарин) или НОАК; при >2 необходимо проводить регулярный осмотр/частый контроль МНО/консультировать пациентов принимающих АВК на предмет улучшения контроля антикоагуляции, или рассмотреть назначение НОАК вместо АВК; идеальное ВТД >70%.

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65-74 года, пол (женщины), HAS-BLED — гипертензия, дисфункция почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенности к нему, лабильное МНО, пожилые (>65 лет), сопутствующий прием препаратов/употребление алкоголя, SAME-TT₂R₂ — пол (женский), возраст (<60 лет), анамнез, лечение (прием препаратов), курение, раса (не европеоидная) (шкала).

Учитывая ограничения клинических шкал риска, изменчивость риска инсульта, более высокий риск инсульта и смерти среди пациентов с ФП и ≥1 фактором риска, отличным от пола, положительный клинический эффект ОАК у таких пациентов, мы рекомендуем проводить оценку риска, основанную на факторах риска, а не на искусственно созданных группах пациентов “высокого” риска. Во всех случаях, кроме таковых для пациентов с низким риском, по умолчанию должна быть предложена профилактика инсульта, шкала CHA₂DS₂-VASc призвана упростить принятие решения о назначении ОАК [476].

Таким образом, первым шагом в принятии решения (“А” Антикоагуляция/профилактика инсульта) является выявление пациентов низкого риска, кото-

рым не требуется проведение антитромботической терапии. Шаг 2 — это предложить пациенту с ≥1 фактором риска, отличным от пола, профилактику инсульта (например, ОАК) (сила убедительности отличается в различных клинических исследованиях для пациентов с ≥2 факторами риска инсульта и подгрупповых анализах клинических/рандомизированных исследований для пациентов с ≥1 фактором риска, отличным от пола). Шаг 3 — выбор ОАК: НОАК (с учетом их относительной эффективности, безопасности и удобства в приеме являются препаратами выбора) или АВК (с удовлетворительным ВТД >70%). Трехшаговый алгоритм [182, 477] стратификации риска и принятия решения о назначении терапии представлен на рисунке 12.

Рекомендации по профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП, которым может быть назначена ОАК, предпочтительнее назначить НОАК, чем АВК (за исключением пациентов с механическими протезами клапанов сердца или умеренно-тяжелым митральным стенозом) [423, 424].	I	A
Оценку риска инсульта рекомендуется проводить по шкале, основанной на клинических факторах риска, CHA ₂ DS ₂ -VASc для первоначального выявления пациентов с “низким риском инсульта” (CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 у мужчин или 1 у женщин), которым не следует назначать антитромботическую терапию [334, 388].	I	A
Назначение ОАК для профилактики инсульта рекомендовано пациентам с ФП и показателями по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 у мужчин или ≥3 у женщин [412].	I	A
Следует рассмотреть назначение ОАК для профилактики инсульта пациентам с ФП и баллами по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 у мужчин или 2 у женщин. Лечение следует подбирать индивидуально, исходя из клинической пользы и с учетом ценностей и предпочтений пациента [338, 378, 380].	Ila	B
Для оценки риска кровотечений рекомендуется использовать структурированную шкалу, основанную на факторах риска кровотечения, чтобы выявить немодифицируемые и устранить модифицируемые факторы риска кровотечений у всех пациентов с ФП, а также выявить пациентов с потенциально высоким риском кровотечения, которых следует ориентировать на ранние и более частые клинические осмотры и наблюдение [388, 395, 404, 406].	I	B
Для оценки риска кровотечения следует рассмотреть шкалу, основанную на факторах риска, HAS-BLED, чтобы устранить модифицируемые факторы риска кровотечения и выявить пациентов с высоким риском кровотечения (оценка HAS-BLED ≥3) для раннего и более частого проведения клинических осмотров и наблюдений [388, 395, 404, 406].	Ila	B
Рекомендуется периодически проводить переоценку риска инсульта и кровотечения для обоснованного принятия решения о назначении лечения (например, назначение ОАК пациентам, которые вышли из группы низкого риска инсульта) и устранения потенциально модифицируемых факторов риска кровотечения ^c [389, 478, 479].	I	B
У пациентов с ФП, изначально относящихся к группе низкого риска инсульта, первую повторную оценку риска инсульта следует провести через 4-6 мес. после исходного осмотра [385-387].	Ila	B
При назначении АВК рекомендуется придерживаться уровня целевого МНО 2,0-3,0 и индивидуального ВТД ≥70% [414].	I	B
Для пациентов, получающих терапию АВК с низким ВТД МНО (например, ВТД <70%), рекомендуются следующие опции лечения:	I	B
• Переход на НОАК при условии хорошей приверженности и регулярности приема терапии [415, 416] или	Ila	
• Обеспечить улучшение показателей ВТД (например, обучение/консультирование и более частые проверки МНО) [480].	Ila	
Антиагрегантная терапия (монотерапия аспирином или в сочетании с клопидогрелем) не рекомендуется для профилактики инсульта у пациентов с ФП [440, 441, 480, 481].	III	A
Предполагаемый риск кровотечения, при отсутствии абсолютных противопоказаний к терапии ОАК, сам по себе не должен служить основанием для принятия решения о применении ОАК с целью профилактики инсульта.	III	A
Клинические варианты ФП (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая, постоянная) не должны служить показанием к проведению профилактики тромбоэмболических событий [160].	III	B
Рекомендации по окклюзии или иссечению УЛП		
Окклюзия УЛП может быть рассмотрена для профилактики инсульта у пациентов с ФП и противопоказаниями к длительному назначению антикоагулянтов (например, ВЧК без обратимой причины) [448, 449, 481, 482].	Ilb	B
Хирургическая окклюзия или иссечение УЛП может быть рассмотрена для профилактики инсульта у пациентов с ФП и сопутствующим кардиохирургическим вмешательством [459, 483].	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — включая неконтролируемый уровень АД, лабильное МНО (у пациентов, получающих АВК), употребление алкоголя, сопутствующий прием НПВС или аспирина у пациентов на антикоагулянтной терапии, тенденция или предрасположенность к кровотечению (например, лечение язвы желудка, оптимизация функции почек и печени и пр.).

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, АД — артериальное давление, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, ВЧК — внутрисердечное кровотечение (кровозлияние), МНО — международное нормализованное отношение, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, УЛП — ушко левого предсердия, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины), HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенности к нему, лабильное МНО, возраст >65 лет, употребление алкоголя, прием препаратов, предрасполагающих к кровотечению.

10.2. “В” Эффективный контроль симптомов (Better symptom control)

10.2.1. Контроль частоты

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) является неотъемлемой частью алгоритма ведения пациентов с ФП, и часто данный подход позволяет достичь улучшения симптоматики. Имеется мало доказательных данных в пользу выбора оптимальной терапии для контроля ЧСС [484-486].

10.2.1.1. Целевой/оптимальный диапазон частоты желудочковых сокращений

Оптимальная целевая ЧСС для пациентов с ФП не установлена. В РКИ RACE II (Race Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation) с участием пациентов с постоянной ФП не было выявлено различий в наступлении комбинированной конечной точки, включающей класс СН по NYHA (New York Heart Association) и госпитализации, у пациентов со



Рис. 13. Схема терапии контроля частоты [490].

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ЛЖ — левый желудочек, СР — синусовый ритм, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма.

строгим контролем ЧСС (целевая ЧСС покоя < 80 уд./мин, целевая ЧСС при умеренной физической нагрузке < 110 уд./мин) и мягким контролем ЧСС (целевая ЧСС < 110 уд./мин) [487–488] аналогично результатам исследования AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management) и RACE [489]. Таким образом, мягкий контроль ЧСС является приемлемым подходом при инициации терапии независимо от класса СН (за исключением пациентов с тахи-индуцированной кардиомиопатией), не считая ситуаций, когда тяжесть симптомов требует более строгого контроля ЧСС (рис. 13).

10.2.1.2. Лекарственные средства

Фармакологический контроль ЧСС может быть достигнут бета-блокаторами, дигоксином, дилтиаземом и верапамилом или комбинированной терапией (табл. 13). Некоторые антиаритмические препараты (ААП) (например, амиодарон, дронадарон, соталол) также снижают ЧСС, однако они должны использоваться только у пациентов, нуждающихся в контроле ритма сердца. Выбор урежающей ЧСС терапии зависит от симптомов, наличия сопутствующей патологии и потенциальных побочных эффектов (табл. 13).

Бета-блокаторы часто применяются в качестве терапии первой линии для контроля ЧСС в основном из-за благоприятного профиля острого контроля ЧСС. Интересно, что прогностическая польза от бета-блокаторов у пациентов СН с низкой фракцией выброса (СНнФВ) и синусовым ритмом не подтверждается в популяции пациентов с ФП [491].

Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (НДБКК) верапамил и дилтиазем обеспечивают приемлемый контроль ЧСС у пациентов с ФП [492], способны улучшать симптомы, связанные с ФП [486], при сравнении с бета-блокаторами. В одном небольшом исследовании у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) НДБКК не ухудшали толерантность к физической нагрузке и приводили к снижению натрийуретического пептида типа В [493, 494].

Дигоксин и дигитоксин не эффективны у пациентов с чрезмерной активацией симпатической нервной системы. В наблюдательных исследованиях прием дигоксина ассоциирован с повышенной смертностью у пациентов с ФП [495–497]. Подобный результат, вероятно, был связан с неправильным выбором и назначением препарата, а не негативным

Таблица 13

Лекарственные средства, контролирующие ЧСС при ФП^а

	Внутривенное введение	Обычная поддерживающая доза внутрь	Противопоказания
Бета-блокаторы ^b			
Метопролола тартрат	2,5-5 мг в/в болюсно, до 4 доз	25-100 мг 2 раза/сут.	При астме следует применять бета-1-блокаторы. Противопоказаны при острой сердечной недостаточности и при анамнезе тяжелого бронхоспазма
Метопролол XL (сукцинат)	Не доступно	50-400 мг 1 раз/сут.	
Бисопролол	Не доступно	1,25-20 мг 1 раз/сут.	
Атенолол ^c	Не доступно	25-100 мг 1 раз/сут.	
Эсмолол	500 мкг/кг в/в болюсно в течение 1 мин, затем 50-300 мкг/кг/мин	Не доступно	
Ландиолол	100 мкг/кг в/в болюсно в течение 1 мин, затем 10-40 мкг/кг/мин; у пациентов с сердечной недостаточностью 1-10 мкг/кг/мин	Не доступно	
Небиволол	Не доступно	2,5-10 мг 1 раз/сут.	
Карведилол	Не доступно	3,125-50 мг 2 раза/сут.	
Недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов			
Верапамил	2,5-10 мг в/в болюсно в течение 5 мин	40 мг 2 раза/сут. до 480 мг (продолженного действия) 1 раз/сут.	Противопоказаны при СНнФВ. Необходимо откорректировать дозу при печеночной и почечной недостаточности
Дилтиазем	0,25 мг/кг в/в болюсно в течение 5 мин, затем 5-15 мг/ч	60 мг 3 раза/сут. до 360 мг (продолженного действия) 1 раз/сут.	
Дигиталисные гликозиды			
Дигоксин	0,5 мг в/в болюсно (0,75-1,5 мг в течение 24 ч в раздельных дозах)	0,0625-0,25 мг 1 раз/сут.	Высокие значения в плазме ассоциированы с повышенной смертностью. Перед началом лечения необходимо проверить функцию почек и откорректировать дозу у пациентов с ХБП
Дигитоксин	0,4-0,6 мг	0,05-0,1 мг 1 раз/сут.	
Другие			
Амиодарон	300 мг в/в разведенный в 250 мл 5% декстрозы в течение 30-60 мин (предпочтительно через центральный венозный катетер), затем 900-1200 мг в/в в течение 24 ч разведенный в 500-1000 мл через центральный венозный катетер	200 мг 1 раз/сут. после нагрузочной дозы 200 мг 3 раза/сут. в течение 4 нед., затем по 200 мг 1 раз/сут. [536] ^d (снижение дозы/количества ритм-урежающей терапии в соответствии с ЧСС)	В случае патологии щитовидной железы только если нет других опций лечения

Примечание: ^а — все препараты, контролирующие ЧСС, противопоказаны пациентам с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта, в т.ч. в/в амиодарон, ^б — другие бета-блокаторы доступны, но не рекомендуются пациентам с ФП для контроля частоты и поэтому здесь не приведены (например, пропранолол и лабетолол), ^с — нет данных об атенололе, не следует применять у пациентов с СНнФВ, ^д — режим нагрузочной дозы может отличаться, в/в введенный амиодарон также следует учитывать при расчете общей дозы.

Сокращения: в/в — внутривенный, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧСС — частота сердечных сокращений.

воздействием дигоксина [498-501], в частности, дигоксин часто назначается более тяжелым пациентам [502]. Низкие дозы дигоксина могут быть ассоциированы с благоприятным прогнозом [502]. В текущих РКИ изучается роль дигоксина у пациентов с СНнФВ [503].

Амиодарон с целью урежения ЧСС может быть назначен в исключительных случаях, когда не удастся контролировать ЧСС при помощи комбинированной терапии у пациентов, у которых не может быть рассмотрен нефармакологический контроль частоты (абляция атриовентрикулярного (АВ) узла и посто-

янная электрокардиостимуляция), несмотря на неблагоприятные внесердечные побочные эффекты препарата [504] (табл. 13).

10.2.1.3. Острый контроль частоты

В острых ситуациях врачу необходимо исключить возможные предрасполагающие к увеличению ЧСС состояния, такие как инфекционные заболевания или анемия. Бета-блокаторы и дилтиазем/верапамил более предпочтительны, чем дигоксин, из-за быстрого начала действия и эффективности на фоне повышенного симпатического тонуса [507-511].

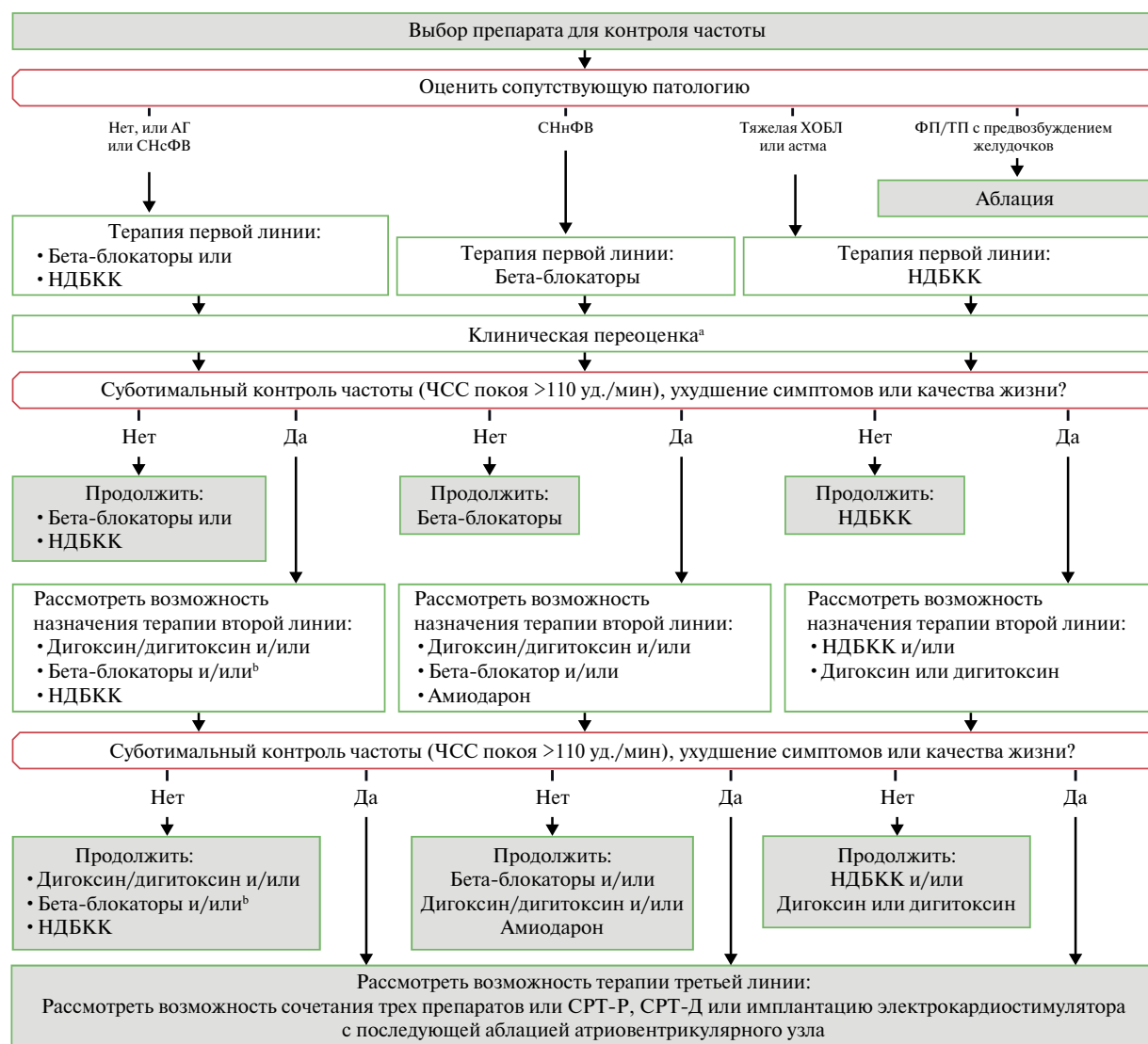


Рис. 14. Выбор препарата для контроля частоты [490].

Примечание: ^а — клиническая переоценка должна быть сосредоточена на изменении ЧСС покоя, ФП/ТП-ассоциированные симптомы и качество жизни. В случае достижения субоптимальной ЧСС (ЧСС покоя >110 уд./мин), ухудшения симптомов или качества жизни следует рассмотреть терапию второй линии, если необходимо, терапию третьей линии. ^б — аккуратное назначение бета-блокаторов, НДБКК, холтеровское мониторирование на предмет брадикардии.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, НДБКК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Выбор препарата (табл. 13 и рис. 14) и целевая ЧСС зависят от характеристик пациента, симптомов, значения ФВЛЖ и гемодинамики, но мягкий контроль ЧСС считается предпочтительным (рис. 13). В некоторых случаях может потребоваться комбинированная терапия. У пациентов с СНнФВ следует применять бета-блокаторы, сердечные гликозиды или их комбинацию [512, 513]. У терминальных пациентов и у пациентов со значимым снижением систолической функции ЛЖ может быть назначен внутривенно (в/в) амиодарон [504, 514, 515]. У пациентов с нестабильной гемодинамикой следует рассмотреть экстренную кардиоверсию (Раздел 11.1).

10.2.1.4. Абляция АВ узла и постоянная электрокардиостимуляция

При неэффективности медикаментозной терапии контроль частоты желудочковых сокращений может быть достигнут путем абляции АВ узла и имплантации постоянного электрокардиостимулятора. Процедура относительно простая и имеет низкий риск осложнений и смертности при долгосрочном наблюдении [516, 517], особенно если кардиостимулятор имплантируется за несколько нед. до абляции АВ узла, а базовая частота после абляции устанавливается на уровне 70-90 уд./мин [518, 519]. Операция не сопровождается ухудшением функции ЛЖ [520], а у отдельных паци-

ентов ФВЛЖ может даже со временем увеличиться [521-523]. Большинство исследований проводились с участием пожилых пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни. Для более молодых пациентов аблацию АВ узла следует рассмотреть в случае необходимости экстренного контроля ЧСС, когда все фармакологические и нефармакологические опции лечения были учтены. Выбор режима стимуляции (правожелудочковая или бивентрикулярная) зависит от характеристик пациента [524, 525]. Стимуляция пучка Гиса после аблации АВ узла представляется перспективной альтернативой [526] и в настоящее время изучается в ряде текущих исследований (NCT02805465, NCT02700425).

У пациентов с постоянной ФП и выраженной симптоматикой на фоне оптимальной медикамен-

тозной терапии, а также минимум одной госпитализацией по поводу СН может быть рекомендована аблация АВ соединения в сочетании с сердечной ресинхронизирующей терапией (СРТ). В небольшом РКИ достижение первичной комбинированной конечной точки (смерть, или госпитализация по поводу СН, или ухудшение течения СН) было значимо реже в группе аблация + СРТ по сравнению с группой медикаментозной терапии ($p=0,013$), пациенты группы аблация + СРТ продемонстрировали 36% уменьшение симптомов и улучшение толерантности к физической нагрузке в течение 1 года наблюдения ($p=0,004$) [527]. Полученные новые данные свидетельствуют о том, что стимуляция пучка Гиса может быть перспективной альтернативой для этих пациентов [528].

Рекомендации по контролю частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП^а

Рекомендации	Класс ^б	Уровень ^с
Бета-блокаторы, дилтиазем или верапамил рекомендуются в качестве терапии первой линии для контроля ЧСС у пациентов с ФП и ФВЛЖ $\geq 40\%$ [492, 507, 511, 529].	I	B
Бета-блокаторы и/или дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС у пациентов с ФП и ФВЛЖ $<40\%$ [486, 491, 502, 512, 530-532].	I	B
Комбинированную терапию, включающую различные препараты для контроля ЧСС ^д , следует рассматривать, если одно лекарство не позволяет достичь целевой ЧСС [533, 534].	IIa	B
При назначении препаратов, направленных на контроль ЧСС, в качестве начальной целевой ЧСС покоя следует рассматривать уровень <110 уд./мин (мягкий контроль ЧСС) [488].	IIa	B
Следует рассмотреть аблацию АВ узла с целью контроля ЧСС у пациентов, которые не отвечают или не переносят интенсивную терапию, направленную на контроль частоты и ритма, и не подходят для аблации ЛП, учитывая тот факт, что эти пациенты могут стать ЭКС-зависимыми [516, 523, 535, 536].	IIa	B
У пациентов с нестабильной гемодинамикой или выраженным снижением ФВЛЖ можно рассмотреть в/в введение амиодарона для острого контроля ЧСС [504, 514, 515].	IIb	B

Примечание: ^а — о контроле частоты желудочковых сокращений в различных клинических ситуациях у пациентов с ФП см. в Разделе 11, ^б — класс рекомендаций, ^с — уровень доказательности, ^д — комбинирование бета-блокаторов с верапамилом или дилтиаземом следует проводить под тщательным контролем ЧСС методом суточной ЭКГ с целью выявления брадикардии [488].

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенный, ЛП — левое предсердие, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭКС — электрокардиостимулятор.

10.2.2. Контроль ритма

Стратегия контроля ритма направлена на восстановление и поддержание синусового ритма и включает комбинацию лечебных подходов, включающих кардиоверсию [164, 234], назначение ААП [233, 537, 538] и катетерную аблацию [539-541] наряду с адекватным контролем частоты, антикоагулянтной терапией (см. Раздел 10.2.2.6) и комплексной профилактикой сердечно-сосудистых событий (“упреждающая терапия”, изменение образа жизни, лечение СОАС) (рис. 15).

10.2.2.1. Показания к контролю ритма

В соответствии с имеющимися данными РКИ, основными показаниями для контроля ритма являются уменьшение симптоматики, связанной с ФП, и улучшение КЖ (рис. 15). В случае сомнений целесообразным шагом на первом этапе может стать

попытка восстановления синусового ритма с целью оценки ответа на терапию. Следует также учесть факторы, благоприятствующие стратегии контроля ритма [542, 543] (рис. 15).

Поскольку прогрессирование ФП связано с ухудшением КЖ [544] и со временем становится необратимым [176], стратегия контроля ритма представляется подходящим выбором несмотря на отсутствие в настоящее время убедительных данных в пользу того, что это может привести к другим исходам. Имеются сообщения о том, что прогрессирование ФП менее выражено при контроле ритма по сравнению с контролем ЧСС [545]. Пожилой возраст, персистирующая ФП, анамнез инсульта/ТИА являются независимыми предикторами прогрессирования ФП [545], что следует учитывать при принятии решения о стратегии лечения. Многим пациентам следует рассмотреть возможность раннего вмешательства

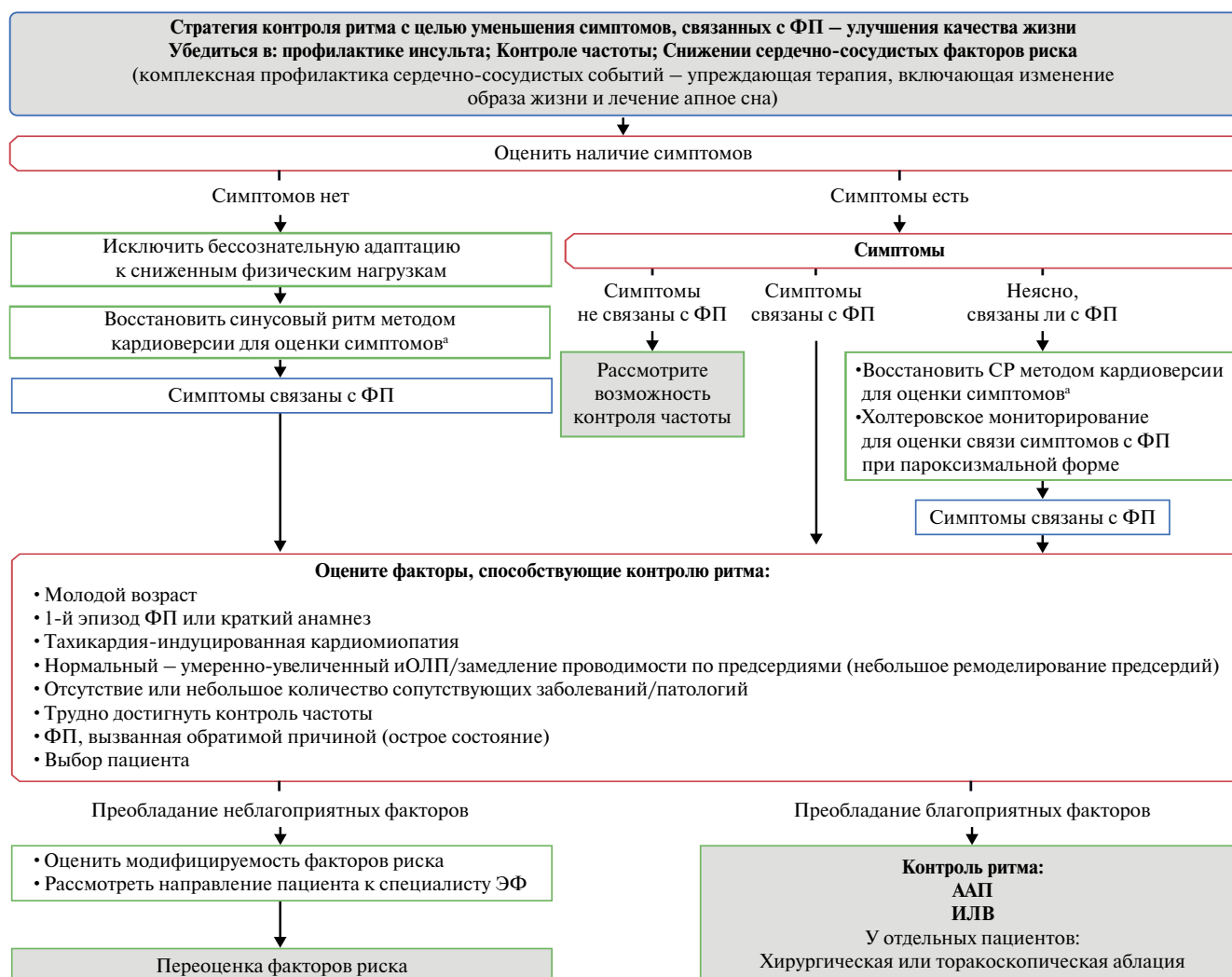


Рис. 15. Стратегия контроля ритма.

Примечание: ^a — кардиоверсию для того чтобы убедиться в том, что отсутствие симптомов не связано с адаптацией к сниженной физической активности или умственными способностями.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, ИЛВ — изоляция легочных вен, иОЛП — индекс объема левого предсердия, СР — синусовый ритм, CCC — сердечно-сосудистая система, ФП — фибрилляция предсердий, ЭФ — электрофизиолог.

для предотвращения прогрессирования ФП [546], включая стратегии по оптимальному управлению факторами риска [245]. Текущие исследования у пациентов с впервые выявленной симптомной ФП позволяют оценить, имеют ли ранние вмешательства по контролю ритма, такие как катетерная абляция ФП, возможность остановить прогрессирующие анатомические изменения, связанные с ФП [547]. Однако имеются данные в пользу того, что по крайней мере у некоторых пациентов успешно выполненная катетерная абляция ФП может не повлиять на развитие субстрата предсердий [548]. Ожидаются результаты текущего исследования EAST (Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial), изучающего влияние стратегии раннего контроля ритма на клинические исходы [549].

Общие рекомендации относительно активного участия пациента в совместном принятии решения (Раздел 9) также применимы для случаев выбора стратегии контроля ритма. При рассмотрении терапии контроля ритма следует руководствоваться одними и теми же принципами лечения у пациентов мужского и женского пола [550].

Рекомендации по контролю ритма

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Стратегия контроля ритма рекомендована симптомным пациентам с ФП для улучшения симптомов и КЖ [551-553].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: КЖ — качество жизни, ФП — фибрилляция предсердий.

10.2.2.2. Кардиоверсия

10.2.2.2.1. Экстренная кардиоверсия/плановая кардиоверсия. Острый контроль ритма может быть осуществлен методом экстренной кардиоверсии как у пациентов с нестабильной гемодинамикой, так и в плановых ситуациях. Синхронизированная электрическая кардиоверсия является предпочтительным выбором кардиоверсии у пациентов с ФП и нестабильной гемодинамикой, поскольку она более эффективна, чем фармакологическая, и приводит к немедленному восстановлению синусового ритма [554, 555]. У пациентов со стабильной гемодинамикой может быть выбрана тактика как электрической, так и фармакологической кардиоверсии. Фармакологическая кардиоверсия менее эффективна, но не требует седации. Стоит отметить, что предварительное лечение ААП может повысить эффективность плановой кардиоверсии [556]. Данные РКИ сообщают о том, что электрическая кардиоверсия с максимальной фиксированной энергией более эффективна, чем стратегия постепенного увеличения энергии [557].

В РКИ выжидательная тактика с назначением препаратов для контроля частоты и выполнением кардиоверсии при необходимости в течение 48 ч от момента начала симптомов не уступала тактике немедленной кардиоверсии пароксизмальной ФП, поскольку она чаще спонтанно купируется в течение 24 ч [558].

Кардиоверсия считается плановой, если ее можно планировать заранее. Данные из наблюдательных исследований [243] показали, что кардиоверсия не была ассоциирована с улучшением КЖ, связанного с ФП, и приостановлением прогрессирования ФП, однако многие из участвующих пациентов не получали дополнительной терапии по контролю ритма [243]. Результаты же других исследований сообщают о значительном улучшении КЖ у пациентов, у которых удалось удержать синусовый ритм после кардиоверсии, и единственной переменной, независимо ассоциированной с умеренной или выраженной величиной эффекта, было наличие синусового ритма через 3 мес. [232].

Факторы, ассоциированные с повышенным риском рецидива ФП после плановой кардиоверсии, включают пожилой возраст, женский пол, анамнез предшествующей кардиоверсии, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), почечную недостаточность, структурную патологию сердца, больший индекс объема ЛП и СН [164, 559, 560]. Лечение потенциально модифицируемых состояний следует рассмотреть до выполнения кардиоверсии для улучшения поддержания синусового ритма (рис. 15) [245]. В случае рецидива ФП после кардиоверсии у пациентов с персистирующей ФП повторная ранняя кардиоверсия может увеличить продолжительность удержания синусового ритма [561].

Плановая кардиоверсия противопоказана при наличии тромба в ЛП. Следует проводить перипроцедурную оценку риска тромбоэмболических событий и назначить перипроцедурную и долгосрочную терапию ОАК вне зависимости от метода кардиоверсии (фармакологическая или электрическая) (Раздел 10.2.2.6). Схема принятия решения о кардиоверсии приведена на рисунке 16.

10.2.2.2.2. Электрическая кардиоверсия. Электрическая кардиоверсия может быть безопасно выполнена у седатированных пациентов, получивших терапию в/в мидазоламом и/или пропофолом или этомидатом [562]. Контроль артериального давления (АД) и оксиметрия в ходе процедуры должны проводиться рутинно. Изредка могут наблюдаться ожоги кожи. В/в атропин и изопроterenол и временная чрескожная стимуляция должны быть в легкой доступности на случай развития брадикардии после кардиоверсии. Стандартно применяются бифазные дефибрилляторы, поскольку они эффективней монофазных [563, 564]. Переднезаднее расположение электродов считается более эффективным в отношении восстановления синусового ритма [554, 555], однако существует мнение и о том, что конкретное расположение электродов/утюжков не играет важной роли в успешности кардиоверсии [565].

10.2.2.2.3. Фармакологическая кардиоверсия (включая стратегию “таблетка в кармане”). Фармакологическая кардиоверсия является плановой процедурой и показана пациентам со стабильной гемодинамикой. Ее истинная эффективность оценивается спонтанным восстановлением синусового ритма в течение 48 ч от момента госпитализации у 76–83% пациентов с недавним пароксизмом ФП (10–18% в течение первых 3 ч, 55–66% в течение 24 ч, 69% в течение 48 ч) [566–568]. Поэтому выжидательная тактика (обычно <24 ч) может рассматриваться у пациентов с недавним пароксизмом ФП в качестве альтернативы ранней кардиоверсии [558].

Выбор определенного ААП зависит от типа и тяжести сопутствующего заболевания сердечно-сосудистой системы (табл. 14), а фармакологическая кардиоверсия более эффективна в случае недавнего пароксизма ФП. Флекаинид (и другие препараты Ic класса) показаны пациентам без значимой гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), систолической дисфункции ЛЖ, ИБС, приводя к быстрому (3–5 ч) и безопасно [569] восстановлению синусового ритма в >50% случаев [570–574], а в/в амиодарон, показанный в основном пациентам с СН, обладает ограниченным и отсроченным эффектом, но может замедлить ЧСС в течение 12 ч [570, 575–577]. В/в вернакалант обладает самым быстрым эффектом в отношении вос-

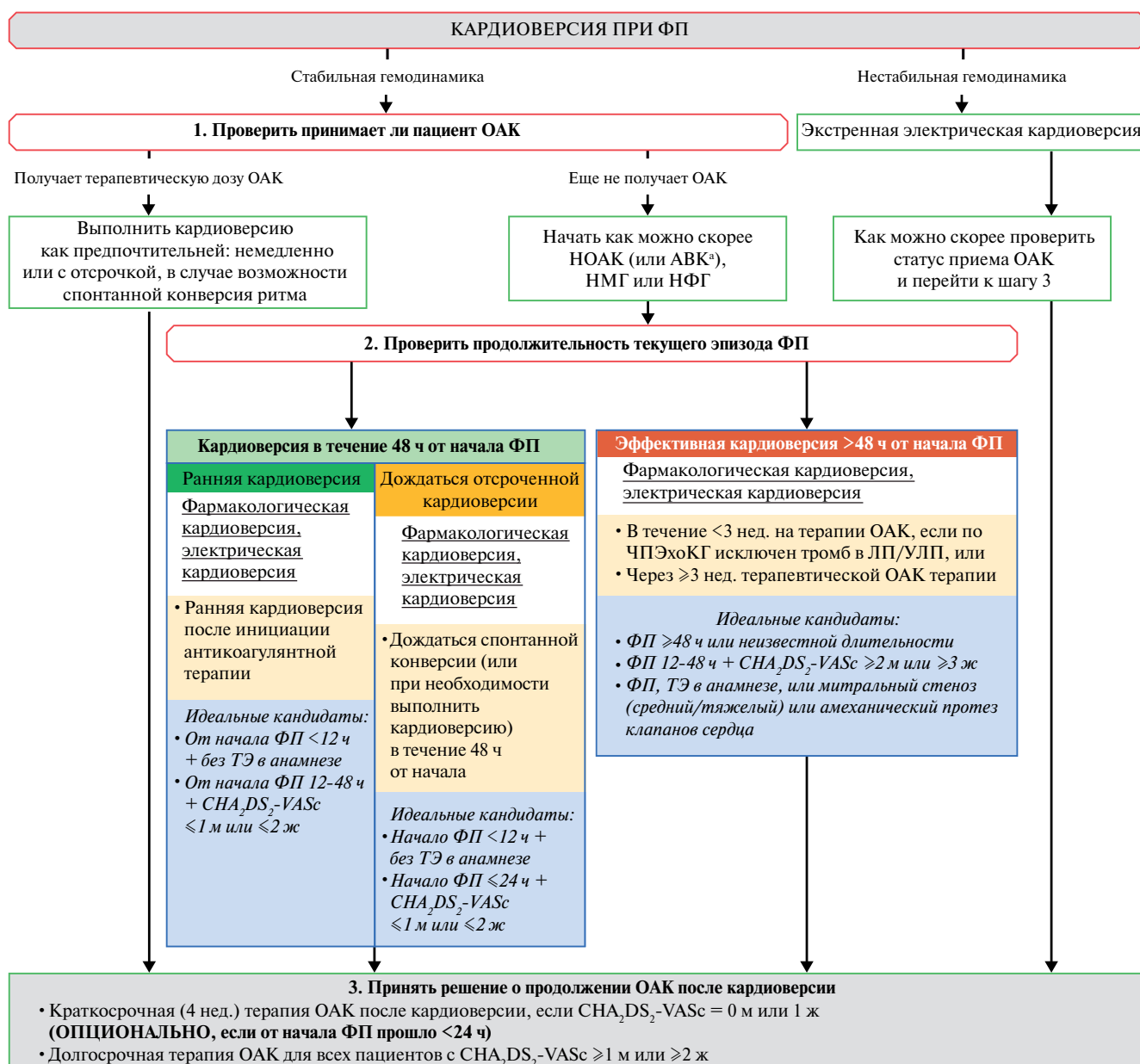


Рис. 16. Графическая схема принятия решения о кардиоверсии ФП в зависимости от клинической ситуации, начала/возникновения ФП, приема антикоагулянтной терапии и факторов риска инсульта.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ЛП — левое предсердие, НМГ — низкомолекулярные гепарине, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированные гепарины, ОАК — пероральные антикоагулянты, ТЭ — тромбоэмболия, УЛП — ушко левого предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

становления синусового ритма, подходит пациентам с мягкой СН и ИБС и более эффективен, чем амиодарон [578-583] или флекаинид [584]. Дофетилид не применяется на территории Европы и очень редко используется за пределами Европы. Ибутилид эффективен в отношении конверсии трепетания предсердий (ТП) [585].

У отдельных амбулаторных пациентов с редкими пароксизмами ФП самостоятельный пероральный прием флекаинида или пропafenона является менее

эффективной стратегией, чем внутривенная фармакологическая кардиоверсия, но может быть предпочтительней (при ранней конверсии) при условии, что безопасность и эффективность препарата были изучены и установлены в условиях стационара [586]. Пациентам, принимающим ААП Ic класса (особенно флекаинид), следует одновременно назначать препараты, замедляющие АВ проведение, чтобы избежать пароксизма ТП с проведением 1:1 [587].

Таблица 14

ААП, применяемые для восстановления синусового ритма

ААП, применяемые для восстановления синусового ритма (фармакологическая кардиоверсия)					
Препарат	Путь введения	Начальная доза для кардиоверсии	Последующая доза для кардиоверсии	Частота острого эффекта и ожидаемое время до восстановления синусового ритма	Противопоказания/меры предосторожности/комментарии
Флекаинид ^a	перорально ^b	200-300 мг	–	Всего: 59-78% (51% через 3 ч, 72% через 8 ч)	- Не следует применять у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или со значимой структурной патологией сердца. - Может спровоцировать артериальную гипотензию, ТП с проведением 1:1 (у 3,5-5% пациентов). - Флекаинид может спровоцировать умеренное увеличение длительности комплекса QRS. - Не использовать для фармакологической кардиоверсии ТП.
	в/в	2 мг/кг в течение 10 мин			
Пропафенон ^a	перорально ^b	450-600 мг	–	Перорально: 45-55% через 3 ч, 69-78% через 8 ч; в/в: 43-89% До 6 ч	
	в/в	1,5-2 мг/кг в течение 10 мин			
Вернакалант ^c	в/в	3 мг/кг в течение 10 мин	2 мг/кг в течение 10 мин (10-15 мин после первоначальной дозы)	<1 ч (50% конверсия в течение 10 мин)	- Не следует применять у пациентов с артериальной гипотензией (САД <100 мм рт.ст.), недавним ОКС (в течение 1 мес.), СН III или IV ФК по NYHA, удлинением QT, тяжелым аортальным стенозом. - Может привести к развитию артериальной гипотензии, удлинению QT, увеличению длительности QRS или неустойчивым желудочковым тахикардиям.
Амиодарон ^a	в/в	5-7 мг/кг в течение 1-2 ч	50 мг/ч (максимум 1,2 г за 24 ч)	44% (от 8-12 ч до нескольких сут.)	- Может привести к развитию флебитов (необходимо использовать широкую периферическую вену, избегать в/в введения >24 ч и предпочтительно использовать инфузомат). - Может привести к развитию артериальной гипотензии, брадикардии/АВ блокаде, удлинению QT. - У пациентов с тиреотоксикозом если только нет других опций (риск тиреотоксикоза).
Ибутилид ^c	в/в	1 мг в течение 10 мин 0,01 мг/кг если масса тела <60 кг	1 мг в течение 10 мин (10-20 мин после первоначальной дозы)	31-51% (ФП) 63-73% (ТП) ~1 ч	- Эффективен для конверсии ТП. - Не следует применять у пациентов с удлинением QT, ГЛЖ или сниженным ФВЛЖ. - Следует использовать в отделениях неотложной помощи, т.к. может вызвать удлинение QT и полиморфную желудочковую тахикардию <i>torsades de pointes</i>. - Мониторирование ЭКГ как минимум 4 ч после введения для детекции проаритмических событий.

Для получения дополнительных сведений о фармакокинетических и фармакодинамических свойствах см. Антиаритмические препараты — клиническое применение и принятие клинических решений: консенсусный документ EHRA [568].

Примечание: ^a — в основном используется для кардиоверсии ФП, доступен во многих странах, ^b — некоторые пациенты могут самостоятельно принимать амбулаторно в качестве стратегии лечения "таблетка в кармане", ^c — недоступен в некоторых странах.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенно, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ОКС — острый коронарный синдром, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ТП — трепетание предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма, NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца, QT — интервал QT, QRS — интервал QRS.

10.2.2.2.4. Наблюдение после кардиоверсии. Цели наблюдения пациентов после кардиоверсии приведены в таблице 15. При оценке эффективности стратегии контроля ритма важно учитывать статус симптомов и побочные эффекты ААП. После кар-

диоверсии пациенты должны наблюдаться, чтобы своевременно определить необходимость в альтернативных стратегиях контроля ритма (включая катетерную абляцию) или контроля ЧСС вместо текущей тактики ведения.

Таблица 15

Цели наблюдения после кардиоверсии ФП

Цели
Раннее обнаружение рецидива ФП после кардиоверсии по данным мониторинга ЭКГ
Определение эффективности контроля ритма по данным оценки симптомов
Мониторинг риска развития проаритмических эффектов путем регулярного контроля интервалов PR, QRS и QTc у пациентов на терапии ААП I и III классов
Определение баланса между симптомами и побочными эффектами лечения с учетом КЖ и симптомов
Оценка влияния связанных с ФП состояний и связанных с ААП побочных эффектов на сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания и сократительную функцию ЛЖ
Оптимизация состояний, способствующих удержанию синусового ритма, включая контроль над сердечно-сосудистыми факторами риска (контроль АД, лечение СН, увеличение кардиореспираторной выносливости и др., см. Раздел 11)

Сокращения: АД — артериальное давление, ААП — антиаритмические препараты, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, PR — интервал PR, QRS — интервал QRS, QTc — скорректированный интервал QT.

Рекомендации по кардиоверсии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с впервые выявленной ФП с целью фармакологической кардиоверсии рекомендуется в/в введение вернакаланта (кроме пациентов с недавним ОКС или тяжелой СН), или флекаинида, или пропафенона (кроме пациентов с тяжелой структурной патологией сердца) [569, 573, 579, 582, 588-590].	I	A
В/в введение амиодарона для кардиоверсии ФП рекомендуется пациентам с СН или структурной патологией сердца, если клиническая картина позволяет отсроченную кардиоверсию [515, 591, 592].	I	A
Кардиоверсия ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендуется симптомным пациентам с персистирующей ФП как часть стратегии контроля ритма [232, 233, 593, 594].	I	B
Фармакологическая кардиоверсия ФП показана только гемодинамически стабильным пациентам после оценки риска тромбоэмболических осложнений [595].	I	B
Предварительное лечение амиодароном, флекаинидом, ибутилидом или пропафеноном следует рассмотреть для увеличения успеха электрической кардиоверсии [556, 596-599].	IIa	B
У отдельных пациентов с нечастыми пароксизмами и недавним анамнезом ФП и без значимой структурной патологии сердца или ИБС следует рассмотреть однократный пероральный самостоятельный прием флекаинида или пропафенона ("таблетка в кармане") в качестве пациент-управляемой кардиоверсии, но только после оценки эффективности и безопасности в стационаре [574, 586, 600, 601].	IIa	B
Пациентам с синдромом слабости синусового узла, нарушением АВ проведения или удлинением QTc (>500 мсек) не следует рассматривать фармакологическую кардиоверсию до тех пор, пока риски развития проаритмических эффектов и брадикардии не будут изучены.	III	C
Информацию о кардиоверсии при различных специфических состояниях и ФП см. в Разделе 11.		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенный, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, QTc — скорректированный интервал QT.

10.2.2.3. Катетерная абляция ФП

Катетерная абляция ФП — хорошо зарекомендовавший себя метод профилактики рецидивов ФП [1, 602-604]. Катетерная абляция ФП, направленная на удержание синусового ритма и улучшение симптомов и выполненная должным образом обученным оператором, представляет собой безопасную и эффективную альтернативу ААП [165, 235-242, 246, 247, 605-618]. При выборе стратегии контроля ритма в качестве долгосрочной терапии рекомендуется обсудить с пациентом эффективность и частоту осложнений катетерной абляции ФП.

10.2.2.3.1. Показания. В данном разделе приводятся показания к катетерной абляции ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП с факто-

рами риска рецидива ФП и без них. Дифференциация персистирующей ФП на персистирующую и длительно-персистирующую формы не проводилась, т.к. последняя отражает лишь продолжительность персистирующей ФП сверх произвольного и искусственно созданного отсечения в 12 мес. Роль такой отсечки как единственной меры никогда не была доказана.

Факторы, ассоциированные с рецидивом ФП после катетерной абляции, включают в себя размер ЛП, длительность ФП, возраст пациента, нарушение функции почек и наличие субстрата по данным МРТ [619-625]. Недавние систематические обзоры показали потенциальную пользу моделей прогнозирования рецидива ФП после катетерной абляции, однако требуется более надежная оценка этих моделей [167, 626]. Переменные, использованные для составле-

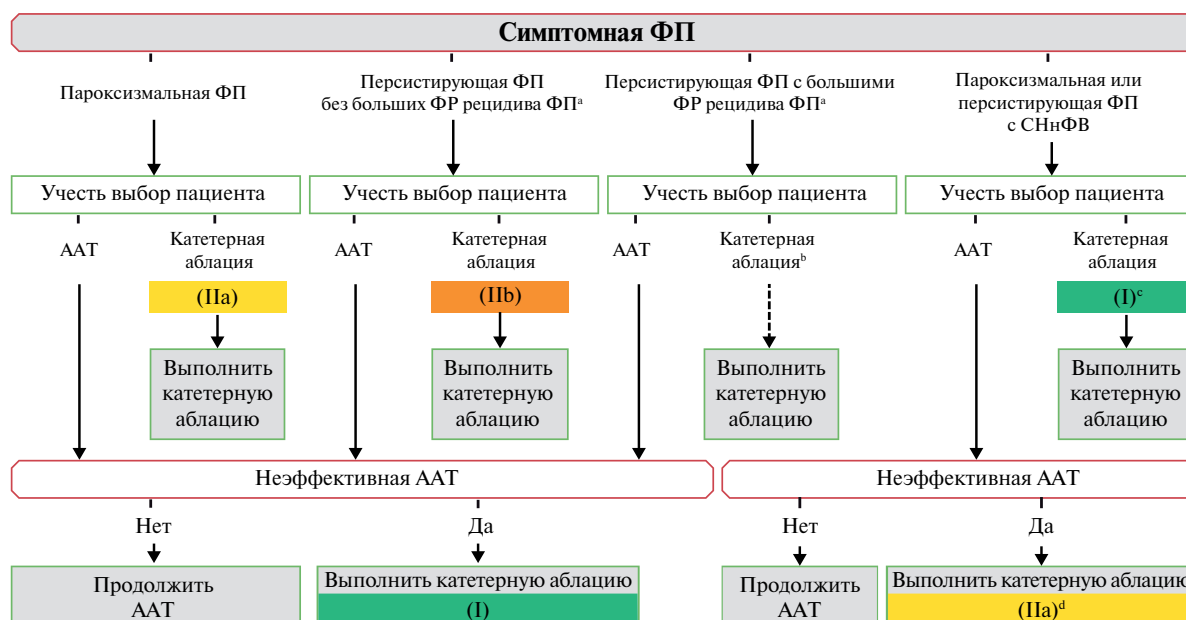


Рис. 17. Показания к катетерной абляции симптомной ФП. Стрелки от ААТ к абляции указывают на отсутствие эффекта от ААТ.

Примечание: ^а — значимое увеличение объема ЛП, пожилой возраст, длительный анамнез ФП, почечная недостаточность, другие ФР сердечно-сосудистых заболеваний, ^б — в редких случаях катетерная абляция может рассматриваться как терапия первой линии, ^в — рекомендуется для устранения дисфункции ЛЖ, когда высока вероятность развития тахиндуцированной кардиомиопатии, ^д — для увеличения выживаемости и уменьшения госпитализаций.

Сокращения: ААТ — антиаритмическая терапия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СН/ФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска.

ния модели, могут быть измерены до абляции, поэтому модели прогнозирования рецидивов ФП могут быть использованы до процедуры абляции [627–635]. Однако не выявлено ни одного показателя, который неизменно превосходил бы другие в предсказательной точности рецидива ФП. Таким образом, в настоящее время для улучшения и более сбалансированного определения показаний к абляции у пациентов с персистирующей ФП и рисками рецидива в каждой отдельно взятой ситуации, учитывая предпочтения пациента, должна быть проведена более тщательная оценка рисков рецидива (включая продолжительность ФП). Необходимо информировать пациентов о важности лечения модифицируемых факторов риска для снижения риска рецидива ФП [621, 636–652].

Показания к катетерной абляции приведены на рисунке 17. Катетерная абляция ФП показала свою эффективность в поддержании синусового ритма у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП [165, 235–242, 605–616]. Основным клиническим преимуществом катетерной абляции ФП является уменьшение симптомов, связанных с аритмией [246, 247, 603, 604, 607, 617, 653, 654]. Данный тезис был подтвержден в недавнем РКИ, показывающем, что улучшение КЖ пациентов было значительно выше в группе абляции по сравнению с группой медикаментозной терапии, поскольку абляция ассоциирована со снижением бремени ФП [246]. Улучшение симптомов также было продемонстрировано в РКИ CABANA (Catheter Ablation vs ANtiarrhythmic Drug

Therapy for Atrial Fibrillation) [655], в котором не было показано, что катетерная абляция ФП существенно снижает первичную комбинированную конечную точку — смерть, инвалидизирующий инсульт, серьезное кровотечение или остановку сердца по сравнению с медикаментозной терапией [617]. Поскольку ни одно РКИ не продемонстрировало значимого снижения смертности от всех причин, инсульта или серьезного кровотечения при катетерной абляции ФП в “общей” популяции пациентов с ФП, показания к катетерной абляции не были расширены и ограничены лишь улучшением симптоматики [617]. Катетерная абляция ФП не показана асимптомным пациентам. Дальнейшие доказательства в отношении влияния катетерной абляции на большие сердечно-сосудистые события ожидаются по результатам исследования EAST [656].

У отдельных пациентов с СН и низкой ФВЛЖ два РКИ продемонстрировали снижение смертности от всех причин и госпитализаций при катетерной абляции ФП [611, 657], однако комбинированная смертность и госпитализация по поводу СН были первичными конечными точками только в исследовании CASTLE-AF (Catheter Ablation vs Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation) [657]. Возможность обобщения результатов исследования недавно была оценена на большой выборке пациентов с СН [658]. Этот анализ показал, что только небольшое количество пациентов подходило по

критериям включения (<10%), и пациенты, которые соответствовали критериям включения в исследование CASTLE-AF, получили значимую пользу от лечения, как и было продемонстрировано в исследовании [658]. Небольшое РКИ AMICA (Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation), в котором участвовали пациенты с прогрессирующей СНнФВ, не показало преимуществ катетерной абляции ФП при годовичном наблюдении [659], в то время как недавний подгрупповой анализ исследования SABANA показал пользу катетерной абляции ФП у пациентов с СНнФВ, демонстрируя значимое снижение первичной конечной точки (смерть, инсульт, кровотечение, остановка сердца) в группе абляции [617, 660]. В целом катетерная абляция ФП у пациентов с СНнФВ ассоциирована с большей частотой удержания синусового ритма и улучшением ФВЛЖ, переносимости физических нагрузок и показателей КЖ по сравнению с ААП и стратегией контроля ЧСС [611, 657, 661-671]. Таким образом, если у пациентов с СНнФВ была выбрана тактика контроля ритма, то следует рассмотреть катетерную абляцию для улучшения КЖ и функции ЛЖ, уменьшения количества госпитализаций по поводу СН и, потенциально, смертности.

Катетерная абляция ФП рекомендована с целью восстановления функции ЛЖ при подозрении на ФП-ассоциированную тахи-индуцированную кардиомиопатию (т.е. дисфункция ЛЖ вторична к частому и/или асинхронному/нерегулярному сокращению миокарда, частично или полностью восстановима после лечения причинной аритмии) [672-676].

Как правило, абляция рекомендуется как терапия второй линии при неэффективности (или непереносимости) ААП I или III классов. Эта рекомендация основана на результатах множественных РКИ, демонстрирующих преимущества катетерной абляции ФП после неэффективности ААП перед медикаментозной терапией ААП в отношении свободы от рецидива аритмии или улучшения симптомов, переносимости физических нагрузок и КЖ [235-239, 246, 247, 605-607, 609, 611, 613-617].

Клинические исследования, в которых рассматривается выполнение катетерной абляции ФП до назначения медикаментозной терапии ААП показывают, что катетерная абляция ФП более эффективна в отношении удержания синусового ритма с сопоставимой частотой осложнений в центрах экспертного уровня [240-242, 614]. Пятилетнее наблюдение в исследовании MANTRA-PAF (Medical Antiarrhythmic Treatment or Radiofrequency Ablation in Paroxysmal Atrial Fibrillation) показало значимое снижение бремени ФП в группе абляции, что однако не привело к улучшению КЖ по сравнению с медикаментозной терапией ААП [615], в то время как ис-

следование CAPTAF (Catheter Ablation compared with Pharmacological Therapy for Atrial Fibrillation) показало, что у пациентов с ФП, не получавших лечение ААП I и III классов, большее улучшение КЖ в группе абляции было напрямую связано с большим снижением бремени ФП по сравнению с группой ААП [246]. Основываясь на результатах этих исследований и предпочтений пациента, катетерную абляцию ФП следует рассмотреть до назначения ААП у пациентов с пароксизмальной ФП (класс Ia) или можно рассмотреть у пациентов с персистирующей ФП без факторов риска рецидива (класс Ib).

10.2.2.3.2. Методы и технологии. Основой катетерной абляции ФП является полная электрическая изоляция легочных вен (ИЛВ) вокруг их устьев либо радиочастотным током методикой точка-за-точкой, либо с помощью катетеров, выполняющих абляцию в одно воздействие [235, 237, 239, 607-609, 612, 613, 654, 677-686]. К сожалению, достижение стойкой электрической ИЛВ является сложной задачей (сообщается о >70% частоте восстановления проведения в легочных венах [683, 687-697], но этот показатель может быть значимо ниже при применении катетеров нового поколения [698-700]).

Более обширная абляция может быть применима при персистирующей и длительно-персистирующей ФП. Данная методика может включать линейные абляции по предсердиям, изоляцию УЛП или верхней поллой вены, абляцию сложных фракционированных предсердных электрограмм, роторов, фокусов вне легочных вен, ганглионарных сплетений, абляцию зон при построении фиброз-управляемых вольтажных и/или МРТ-карт или абляцию областей с доминантными высокими частотами [701-710]. Однако нет данных, подтверждающих пользу дополнительных абляций по сравнению с абляцией только легочных вен во время первичной процедуры [677, 680, 711-730]. Данные, основанные на РКИ, предполагают улучшение результатов процедуры при абляции вне легочных (в частности, УЛП) фокусов и селективной абляции низковольтных зон в дополнение к ИЛВ [708, 725]. У пациентов с документированным кавотрикуспидальный истмус (КТИ)-зависимым ТП, которым планируется выполнение катетерной абляции ФП, может быть рассмотрена абляция правого истмуса [731-734]. В случае не-КТИ-зависимой предсердной тахикардии тактика абляции зависит от механизма, фокуса и цикла тахикардии [1, 614].

В нескольких РКИ и наблюдательных исследованиях, преимущественно при первичной абляции пароксизмальной ФП, сравнивали радиочастотную абляцию точка-за-точкой и криобаллонную абляцию [612, 681, 735-755]. Сообщалось об одинаковой частоте выживаемости без аритмии и осложнений при

Таблица 16

**Осложнения, связанные с процедурой катетерной
и торакоскопической абляции ФП [771]**

Тяжесть осложнения	Тип осложнения	Частота осложнений	
		Катетерная абляция	Торакоскопическая абляция
Жизнеугрожающие осложнения	Перипроцедурная смерть	<0,1%	<0,1%
	Перфорация/фистула пищевода	<0,5%	нет данных
	Перипроцедурное тромботическое событие	<1,0%	<1,5%
	Тампонада сердца	~1%	<1,0%
Тяжелые осложнения	Стеноз легочной вены	<1,0%	нет данных
	Персистирующий парез диафрагмального нерва	<1,0%	нет данных
	Сосудистые осложнения	2-4%	нет данных
	Переход в стернотомию	нет данных	<1,7%
	Пневмоторакс	нет данных	<6,5%
Умеренные или малые осложнения	Различные	1-2%	1-3%
Осложнения неизвестной значимости	Асимптомная эмболия в головной мозг	5-15%	нет данных

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

использовании любой из методик, с коротким временем процедуры, но длительным временем флюороскопии при криобаллонной абляции [612, 681, 735-755]. Однако результаты некоторых исследований показали снижение госпитализаций и низкую частоту осложнений при криобаллонной абляции [746, 756, 757]. Выбор методики абляции (радиочастотная или криоабляция) может зависеть от доступности в центре, предпочтений/выбора оператора, выбора пациента. С целью упрощения процедуры абляции были разработаны альтернативные дизайны катетеров и источники энергии [613, 755, 758-761], однако требуются дополнительные исследования для того, чтобы внести соответствующие изменения в текущие рекомендации.

10.2.2.3.3. Осложнения. Проспективные регистровые исследования сообщают о том, что у ~4-14% пациентов, направленных на катетерную абляцию ФП, развиваются осложнения, у 2-3% из них — жизнеугрожающие [602-604, 762-765]. В недавнем исследовании SABANA с участием в основном опытных центров с большим объемом выполнения катетерной абляции ФП осложнения возникали с более низкой частотой [617]. Осложнения преимущественно возникают в первые 24 ч после процедуры, однако некоторые могут появиться и в течение 1-2 мес. после абляции [1, 602-604] (табл. 16 и дополнительная таблица 10). Перипроцедурная смерть встречается редко (<0,2%) и обычно связана с тампонадой сердца [603, 604, 766-770].

10.2.2.3.4. Результаты катетерной абляции ФП и влияние модифицируемых факторов риска. Множественные РКИ сравнивали терапию ААП с катетерной аб-

цией ФП с использованием различных методик/видов энергий как в качестве терапии первой линии, так и после неэффективности ААП, демонстрируя преимущества катетерной абляции ФП в отношении выживаемости без аритмии [165, 235-242, 605-616]. Однако в некоторых случаях для удержания синусового ритма могут потребоваться несколько процедур абляции, а также нередко поздние рецидивы ФП [248, 639, 772-780].

Ключевыми исходами катетерной абляции ФП являются КЖ, СН, инсульт и смерть [539-541, 608, 781, 782]. По сравнению с ААП катетерная абляция была ассоциирована со стойким и значимым улучшением показателей КЖ в нескольких РКИ и метаанализах [1, 235, 239-242, 246, 247, 539-541, 783, 784]. В настоящий момент нет РКИ достаточного объема, чтобы достоверно сообщить о снижении количества инсультов после катетерной абляции.

Ряд факторов, включающих форму и длительность ФП [235-237, 239, 607, 609, 612, 613, 654, 680, 682, 785], наличие сопутствующей патологии (АГ [621, 639-641], ожирение [638, 639, 643, 646, 772, 786-791], метаболический синдром [792-794], апноэ сна [643-645, 647-652]), могут влиять на результаты катетерной абляции (рис. 18, дополнительный бокс 2). Проспективные когортные исследования показывают, что агрессивный контроль модифицируемых факторов риска может улучшить показатели выживаемости без аритмии после катетерной абляции [636].

10.2.2.3.5. Наблюдение после абляции ФП. Катетерная абляция ФП — это сложная процедура, которая может быть ассоциирована с широким спектром



Рис. 18. Факторы риска ФП, способствующие развитию аномального субстрата, что приводит к ухудшению прогнозов стратегии контроля ритма.

Примечание: некоторые факторы риска ФП могут способствовать развитию субстрата в ЛП и, таким образом, влиять на исход катетерной абляции ФП, predisposing к более высокой частоте рецидивов. Агрессивный контроль модифицируемых факторов риска может снизить частоту рецидивов.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

специфических послеоперационных осложнений (Раздел 10.2.2.3.3) [603, 604, 766-770]. Редкие, но потенциально катастрофические осложнения в начале клинической картины могут проявляться неспецифическими симптомами и признаками, поэтому лечащим врачам следует быть настороже. Ключевые положения по наблюдению пациентов приведены в таблице 17.

10.2.2.3.6. Оценка факторов риска рецидива ФП после катетерной абляции. Рецидив ФП после катетерной абляции обусловлен сложным взаимодействием различных факторов. К ним относятся длительный анамнез ФП, возраст и размер ЛП [619-624], а также такие структурные факторы риска, как наличие избыточной эпикардиальной жировой ткани [807-810] и предсердного субстрата (маркер электрического и морфологического ремоделирования [811]). Апробированы ряд шкал для прогнозирования риска рецидива ФП (более подробное описание приведено в дополнительной таблице 11 и дополнительном боксе 2). Предложенные шкалы только умеренно предсказывают рецидив ФП, один из наиболее сильных предикторов — ранний рецидив ФП — указывает на необходимость дальнейшего совершенствования этих шкал [629].

Таблица 17

Ключевые положения наблюдения после катетерной абляции ФП

Ключевые положения
Диагностика и ведение осложнений Пациенты должны быть полностью проинформированы о клинических признаках и редких, но потенциально опасных симптомах связанных с аблацией осложнений, которые могут возникнуть после выписки из больницы (например, предсердно-пищеводная фистула, стеноз легочных вен).
Наблюдение Для определения успеха процедуры важно сопоставлять симптомы с текущим ритмом [795, 796]. Рецидивы, возникающие через 1 мес. после абляции, являются предикторами поздних рецидивов [797, 798], однако симптомы рецидива могут быть связаны с экстрасистолией или неустойчивой тахикардией [640, 799, 800], и наоборот, хорошо известны случаи асимптомного рецидива ФП после абляции [801-803]. Мониторирование может быть выполнено с помощью периодической электрокардиографии, холтеровского мониторирования, регистрации ЭКГ с "умных пластырей" (patch), наружных и имплантируемых петлевых регистраторов или смартфона (последний не был зарегистрирован в качестве устройства для мониторинга). Первый прием после абляции следует проводить минимум через 3 мес., а затем ежегодно [1].
Назначение ААП и лечение рецидива ФП - Продолжение приема ААП от 6 нед. до 3 мес. может привести к снижению ранних рецидивов ФП, повторных госпитализаций и кардиоверсий в течение "слепого периода" после абляции [797, 804]. В клинической практике рутинное лечение ААП после абляции отличается от пациента к пациенту, и нет убедительных данных в пользу того, что такое лечение необходимо. - Впоследствии ААП можно отменить или продолжить в зависимости от ритма и наличия симптомов. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, получавших ААП, у которых к концу слепого периода не было рецидива ФП, продолжение терапии ААП после слепого периода снижает риск рецидива аритмии [805].
Назначение антикоагулянтной терапии Как правило, все пациенты в течение 2 мес. после абляции должны получать терапию ОАК [1, 806]. Сверх этого времени решение о продолжении терапии ОАК принимается на основании факторов риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, а не на основании наличия/отсутствия рецидива аритмии (Раздел 10.2.2.6).

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, ОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиография, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

Рекомендации по контролю ритма/катетерной абляции ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Общие рекомендации		
Для принятия решения о катетерной абляции ФП рекомендуется учесть и обсудить с пациентом риски, связанные с процедурой, и большие факторы риска рецидива ФП после абляции [235-237, 239, 607, 609, 612, 613, 636, 638, 652, 654, 680, 682, 785, 789].	I	B
Повторные процедуры абляции следует рассмотреть у пациентов с рецидивом ФП, если после первой процедуры ИЛВ улучшились симптомы [812-814].	Ila	B
Катетерная абляция ФП после неэффективной антиаритмической терапии		
Катетерная ИЛВ с целью контроля ритма после неэффективности или непереносимости одного ААП I и III классов рекомендуется для улучшения симптомов рецидива ФП пациентам с [235-238, 247, 605-609, 612, 613, 615-617, 654, 677, 678, 680, 682, 685, 758, 779, 780, 815]:	I	
• Пароксизмальной ФП, или		A
• Персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива, или		A
• Персистирующей ФП с большими факторами риска рецидива.		B
Катетерную ИЛВ с целью контроля ритма следует рассмотреть после неэффективности или непереносимости терапии бета-блокаторами для улучшения симптомов рецидива ФП у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП [246].	Ila	B
Терапия первой линии		
Катетерную ИЛВ следует/можно рассмотреть в качестве первой линии терапии с целью контроля ритма для улучшения симптомов у отдельных групп пациентов с симптомными:		
• Эпизодами пароксизмальной ФП [240-242, 614, 615], или	Ila	B
• Персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива ФП [253-255, 264, 598-601, 609, 610, 633, 636, 641, 724, 745, 746, 832]	Ilb	C
как альтернативу ААП I и III классов, учитывая выбор пациента, пользу и риски.		
Катетерная абляция ФП:		
• Рекомендуется с целью обратного ремоделирования дисфункции ЛЖ у пациентов с ФП, когда высока вероятность развития тахи-индуцированной кардиомиопатии вне зависимости от симптомов [666, 675, 676].	I	B
• Следует рассмотреть у отдельных пациентов с СНнФВ для улучшения выживаемости и уменьшения количества госпитализаций, связанных с СН [612, 659, 662-666, 668-671, 817-826].	Ila	B
Катетерную ИЛВ следует рассмотреть как метод лечения, позволяющий обойтись без имплантации кардиостимулятора у пациентов с ФП и эпизодами брадикардии или симптомными паузами ритма при купировании ФП с учетом клинической ситуации [816-818].	Ila	C
Методы и технологии		
Электрическую ИЛВ рекомендуется выполнять во время всех процедур абляции ФП [235-237, 239, 606, 608-610, 613, 614, 678, 679, 681, 683, 684, 686, 713, 731, 759, 780].	I	A
Если у пациента в анамнезе имеет место КТИ-зависимое ТП, или если типичное ТП индуцировано во время абляции, можно рассмотреть абляцию КТИ [731-733, 819-821].	Ilb	B
Можно рассмотреть нанесение дополнительных линий абляции вне ИЛВ (зоны с низкой амплитудой, фрагментированная активность, эктопические фокусы, роторы и пр.), но их роль до конца не установлена [677, 680, 708, 711-730].	Ilb	B
Изменение образа жизни и другие стратегии лечения, направленные на улучшение прогноза абляции		
Пациентам с ожирением и ФП, которым планируется абляция ФП, рекомендуется снижение массы тела [636, 638, 639, 643, 646, 772, 786-791].	I	B
Как часть стратегии контроля ритма рекомендуются строгий контроль факторов риска и устранение триггеров [636, 637].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, ИЛВ — изоляция легочных вен, КТИ — кавотрикуспидальный истмус, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТП — трепетание предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий.

10.2.2.4. Хирургическое лечение ФП

С разработкой процедуры “лабиринт” для хирургического лечения ФП Cox JL, et al. открыли новые терапевтические возможности для пациентов с ФП [822]. Классическая процедура “лабиринт” — “cut-and-sew” — претерпела ряд модификаций, и с тех пор разработаны различные аппаратные методики хирургической абляции [823, 824]. В >200 публикациях описано использование этих методик в различных клинических ситуациях [825]. Большинство исследований ретроспективные и/

или наблюдательные, однако были опубликованы ряд РКИ и метаанализы [771, 826-828]. Было продемонстрировано влияние хирургической абляции на положительный прогноз аритмии (восстановление синусового ритма/свобода от ФП), однако эффекты на такие конечные точки, как КЖ, госпитализации, нарушение мозгового кровообращения, смертность, еще не установлены [461, 827, 829, 830]. Единственное РКИ с длительным наблюдением показало значимое снижение риска инсульта в течение 5 лет и большую вероятность удержания синусово-

го ритма, однако исследование было недостаточно мощным для оценки риска инсульта [828]. Наиболее крупный опубликованный регистр Польской государственной системы здравоохранения показал лучшую выживаемость в тех случаях, когда абляция выполнялась одномоментно с коронарным шунтированием и коррекцией пороков митрального клапана [831, 832]. Для оказания высококвалифицированной помощи необходимо тесное сотрудничество кардиохирургов и электрофизиологов (heart team) с целью надлежащего отбора пациентов и послеоперационного ведения, особенно в случаях развития рецидива.

10.2.2.4.1. Хирургическое лечение пациентов с ФП и сопутствующими показаниями к другим хирургическим вмешательствам на сердце: показания, исход, осложнения. Большинство исследований абляции ФП при хирургическом лечении сопутствующей патологии основаны на данных пациентов, которым проводилась пластика или протезирование митрального клапана. В то время как хирургическая ИЛВ показала эффективность в отношении удержания синусового ритма [833], наиболее эффективным методом абляции ФП является изоляция легочных вен и задней стенки ЛП путем создания линий, препятствующих проведению электрических импульсов вокруг наиболее значимых структур (вокруг колец митрального и трикуспидального клапанов, полых вен, ушек предсердий), и исключение (ушивание или удаление) УЛП. Большинство данных указывают на эффективность применения биполярных радиочастотных зажимов и криоабляции для выполнения операции “лабиринт” [834]. Для непароксизмальной ФП, биатриальные воздействия могут быть более эффективными по сравнению с изолированными воздействиями в левом предсердии, выполненными стернотомическим или минимальным инвазивным доступом [826].

В целом предоперационные факторы риска рецидива после хирургического лечения ФП аналогичны факторам риска рецидива после катетерной абляции. К ним относятся размер ЛП, возраст пациента, длительность ФП, СН/низкая ФВЛЖ и почечная недостаточность [379, 636, 835-841]. Значимые положительные эффекты сопутствующей абляции ФП в отношении достижения свободы от аритмии были четко документированы. Большинство РКИ со сроком наблюдения в 1 год не показали значимого положительного эффекта в отношении КЖ, инсультов и смертности [842-845], однако в некоторых из них было показано уменьшение количества аритмических событий [828, 830, 846].

Хирургическая абляция ФП, сопутствующая другим кардиохирургическим вмешательствам, увеличивает потребность в имплантации кардиостимуля-

тора при биатриальных (в отличие от левопредсердных) воздействиях [827], известно об увеличении потребности с 6,8% до 21,5%, в то время как количество других осложнений не возрастает [827-830, 846, 847].

10.2.2.4.2. Изолированное хирургическое лечение ФП: показания, исход, осложнения. Торакоскопическая радиочастотная абляция нацелена на изоляцию легочных вен, задней стенки ЛП и закрытие УЛП у пациентов с ФП без структурной патологии сердца. В исследованиях подтверждается свобода от ФП после процедуры, однако только несколько исследований сообщили об улучшении КЖ [844, 845, 848-850]. Недавний метаанализ трех РКИ показал значимое увеличение свободы от предсердной тахикардии и меньшую необходимость в повторных процедурах абляции после торакоскопической абляции по сравнению с катетерной абляцией пароксизмальной или персистирующей ФП [851]. В исследовании FAST были рандомизированы пациенты, у которых эффективность катетерной абляции ФП была маловероятна (неэффективная предыдущая абляция ФП, дилатация ЛП, повышение давления в ЛП). Результаты данного исследования сообщают о частых рецидивах ФП, но значительно реже встречающихся в группе торакоскопической абляции по сравнению с катетерной абляцией ФП (56% vs 87%) при длительном наблюдении (среднее время наблюдения 7 лет) [849]. Госпитализации были дольше, а частота осложнений выше после хирургической абляции по сравнению с катетерной [771] (табл. 16). Систематический анализ безопасности торакоскопической абляции продемонстрировал 11,3% частоту 30-дневных осложнений, в основном саморазрешающихся, тогда как в многоцентровом регистре частота осложнений была значимо ниже (3,6%) [456]. В РКИ торакоскопическая абляция оказалась более эффективной как стратегия контроля ритма по сравнению с катетерной абляцией; однако хирургическая абляция более инвазивна и ассоциирована с более высокой частотой осложнений и более длительной госпитализацией [461, 852]. Из-за такого соотношения риска и пользы хирургической и катетерной абляции представляется разумным рассматривать торакоскопическую хирургическую абляцию у пациентов после предыдущей неэффективной абляции или высоким риском отсутствия эффекта от катетерной абляции. Нет убедительных данных, сообщающих об эффектах изолированной хирургической абляции или в сочетании с окклюзией или изоляцией УЛП в отношении развития инсультов. Следовательно, у пациентов с ФП и факторами риска инсульта терапию ОАК следует продолжить после процедуры независимо от ритма сердца.

10.2.2.5. Гибридная хирургическая/катетерная абляция

Процедуры гибридной абляции ФП сочетают в себе минимально инвазивную эпикардальную абляцию без использования искусственного кровообращения с чрескожным эндокардиальным доступом (без выполнения стернотомии). Данные процедуры могут выполняться как одномоментно в рамках одной операции, так и последовательно: в течение первых 6 мес. после эпикардальной абляции может выполняться эндокардиальное картирование и дополнительная абляция [853]. Нет исследований, сравнивающих эти две методики.

Регулярное наблюдение за пациентом, оценка ритма сердца и осложнений гибридной процедуры

и катетерной абляции ФП у пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП показали, что через ≥ 12 мес. гибридная процедура позволяет достичь значительно более высокой степени свободы от предсердных аритмий с и без использования ААП по сравнению с катетерной абляцией ФП. Несмотря на то, что общая частота осложнений была ниже при обоих методах абляции, гибридная абляция ассоциирована с большим количеством осложнений (13,8% vs 5,9%) [854]. Разницу в исходах можно объяснить длительной ИЛВ биполярными радиочастотными зажимами, эпикардальным клипированием УЛП и возможностью доработать линии на эндокардиальном этапе [855, 856].

Рекомендации по хирургической абляции ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Следует рассмотреть сопутствующую абляцию ФП у пациентов, которым выполняются кардиохирургические вмешательства, учитывая преимущества свободы от предсердных аритмий и факторы риска рецидива (дилатация левого предсердия, годы в ФП, возраст, почечная недостаточность, другие сердечно-сосудистые факторы риска) [461, 843, 857-859].	Ila	A
Торакоскопическую абляцию, включая гибридную хирургическую процедуру абляции, следует рассмотреть у пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП, рефрактерной к ААП и катетерной абляции ФП, или при наличии очевидных факторов риска неэффективного удержания синусового ритма после повторной катетерной абляции ФП. Решение должно быть поддержано опытной командой электрофизиологов и операторов [860, 861].	Ila	B
Торакоскопическую абляцию, включая гибридную хирургическую процедуру абляции, можно рассмотреть у пациентов с персистирующей ФП и факторами риска рецидива, которые предпочитают стратегию контроля ритма, и у которых сохраняется симптомная ФП, несмотря на неэффективность как минимум одного ААП.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, ФП — фибрилляция предсердий.

10.2.2.6. Перипроцедурное управление риском инсульта у пациентов, которым планируются вмешательства по восстановлению ритма

10.2.2.6.1. Управление риском инсульта и пероральная антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП, которым планируется кардиоверсия. Пациенты, направленные на кардиоверсию, имеют высокий риск инсульта и тромбоэмболии, особенно если до этого не получали терапию ОАК, и если ФП длится >12 ч [860-862]. Определение точной длительности эпизода ФП до кардиоверсии может быть затруднено, поскольку у многих пациентов ФП развивается бессимптомно, и пациенты обращаются за медицинской помощью только тогда, когда развиваются симптомы или осложнения. Если есть сомнения в отношении точного определения начала эпизода ФП (т.е. ФП неизвестной давности), перипроцедурную антикоагуляцию следует проводить таким же образом, как и при ФП от >12 ч до 24 ч. Механизмы увеличенной предрасположенности к тромбообразованию в период кардиоверсии включают в себя наличие ранее существовавшего тромба (особенно без терапии антикоагулянтами), изменение механической функции предсердий при восстановлении синусового ритма,

оглушение предсердий в период после кардиоверсии и транзиторное протромботическое состояние [863].

Ни в одном РКИ не сравнивалось выполнение кардиоверсии на фоне антикоагулянтной терапии и без нее у пациентов с продолжительностью ФП <48 ч. Данные наблюдательных исследований показывают, что риск развития инсульта/тромбоэмболии крайне низок (0-0,2%) у пациентов с продолжительностью пароксизма ФП <12 ч и низким риском инсульта (CHA₂DS₂-VASc 0 у мужчин, 1 у женщин) [860, 864, 865], когда польза от назначения антикоагулянтной терапии на 4 нед. не определена, и назначение антикоагулянтной терапии может быть необязательным, основанным на персонализированном подходе.

Антикоагулянтная терапия АВК в период кардиоверсии приводит к значительному снижению инсультов и тромбоэмболии [863], но достижение необходимой терапевтической антикоагуляции (МНО 2,0-3,0) в течение как минимум 3 нед. до кардиоверсии может быть затруднено. Трехнедельный подход произвольный, основан на времени, необходимом для эндотелизации или разрешения существующего тромба при ФП. Для сокращения этого времени был введен подход конт-

роля тромба в ЛП ЧПЭхоКГ. Если по данным ЧПЭхоКГ нет тромба в предсердиях, то кардиоверсия выполняется после введения гепарина, а ОАК необходимо продолжить в периоде после кардиоверсии [866, 867].

Поскольку НОАК обладают быстрым эффектом действия, кардиоверсию можно планировать через 3 нед. от начала терапии НОАК, убедившись в том, что пациент соблюдает режим приема НОАК [868-870]. НОАК обладают сопоставимыми с варфарином эффективностью и безопасностью [871-874]. Обзор трех крупнейших проспективных исследований (с участием 5203 пациентов) продемонстрировал, что показатели комбинированной первичной точки (инсульт/системная эмболия, инфаркт миокарда или сердечно-сосудистая смерть) значительно снижались при приеме терапии НОАК по сравнению с АВК [873].

Назначение длительной терапии ОАК после кардиоверсии должно быть основано не на успешном восстановлении синусового ритма, а на профиле риска инсульта (по шкале CHA₂DS₂-VASc) с учетом риска кровотечения (по шкале HAS-BLED).

У пациентов с наличием тромба по данным ЧПЭхоКГ рекомендована эффективная антикоагулянтная терапия как минимум в течение 3 нед. Следует выполнить повторную ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией для оценки разрешения тромба левого предсердия [875]. Назначение антитромботической терапии у этой группы пациентов является сложной задачей и решается в индивидуальном порядке, основываясь на эффективности (или неэффективности) предшествующего лечения.

10.2.2.6.2. Управление риском инсульта и пероральная антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП, направленных на катетерную абляцию. Несмотря на существующую вариабельность в перипроцедурном назначении терапии ОАК у пациентов, которым выполняется абляция ФП, в последнее время операторы перешли к стратегии непрерывной терапии АВК или НОАК при условии, что МНО находится в терапевтическом диапазоне. У пациентов без антикоагулянтной терапии можно рассмотреть ее назначение за 3-4 нед. до абляции [1].

В метаанализе 12 исследований [877] использование непрерывной антикоагулянтной терапии НОАК по сравнению с терапией АВК у пациентов, направленных на абляцию ФП, было ассоциировано с низкой частотой инсульта/ТИА (НОАК 0,08%, АВК 0,16%) и с аналогичной частотой бессимптомных эмболий в головной мозг (8,0% vs 9,6%). При этом серьезное кровотечение было значительно ниже в группе с непрерывной терапией НОАК (0,9%) по сравнению с группой АВК (2%).

В крупнейшем РКИ, сравнивающем перипроцедурную терапию НОАК с терапией варфарином

(RE-CIRCUIT (Randomized Evaluation of dabigatran etexilate Compared to warfarin in pulmonary vein ablation: assessment of different periprocedural anticoagulation strategies)) [878], частота серьезных кровотечений во время и в течение 8 нед. после абляции была значительно ниже в группе дабигатрана по сравнению с варфарином (1,6% vs 6,9%). Другие РКИ (VENTURE-AF с ривароксабаном [879], AXAFA-AF NET 5 с апиксабаном [880] и ELIMINATE-AF с эдоксабаном [881]) также продемонстрировали аналогичную частоту событий при непрерывной терапии НОАК по сравнению с варфарином. В целом непрерывная перипроцедурная терапия НОАК ассоциирована с низкой частотой развития инсультов/ТИА и значимым снижением частоты серьезных кровотечений по сравнению с непрерывной терапией АВК у пациентов, направленных на катетерную абляцию ФП. И наоборот, мост-терапия гепарином увеличивает риск кровотечения, и ее следует избегать.

Зачастую термин “непрерывная” используется в клинической практике для обозначения режима, когда пропущены одна или две дозы НОАК до абляции, хотя в РКИ, сравнивающих непрерывную терапию НОАК с варфарином, назначение НОАК было действительно непрерывным [869, 878]. Следовательно, нет причины рекомендовать пропускать одну или две дозы НОАК перед абляцией. После процедуры назначение первой дозы вечером после абляции или на следующее утро (если это соответствует временному режиму приема ОАК пациентом) считается безопасным [878, 881].

10.2.2.6.3. Послеоперационная антикоагулянтная терапия после хирургического лечения ФП. Учитывая повреждение эндотелия в ходе абляции, терапия ОАК рекомендована всем пациентам после хирургического лечения ФП с инициацией терапии как можно раньше после операции (с учетом риска послеоперационного кровотечения). Нет данных РКИ относительно отмены ОАК при длительном наблюдении. Нерандомизированные исследования с длительным сроком наблюдения продемонстрировали лучшую долгосрочную свободу от инсульта у пациентов со стойким синусовым ритмом, но не у пациентов с ФП после окклюзии УЛП [824]. Поэтому длительная терапия ОАК рекомендована всем пациентам с риском инсульта несмотря на успешность операции “лабиринт” и закрытие ушка.

Рекомендации по управлению риском инсульта в период кардиоверсии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам, направленным на кардиоверсию, рекомендуется терапия НОАК; эффективность и безопасность, как минимум, сопоставима с варфарином [868-873].	I	A

Для кардиоверсии ФП/ТП рекомендуется эффективная антикоагулянтная терапия как минимум в течение 3 нед. до кардиоверсии [866-870].	I	B
ЧПЭхоКГ для исключения тромба в полости сердца рекомендуется в качестве альтернативы антикоагулянтной терапии 3 нед. в тех случаях, когда запланирована ранняя кардиоверсия [866, 868-870, 875].	I	B
Пациентам с риском инсульта после кардиоверсии рекомендуется длительная терапия ОАК согласно рекомендациям длительной антикоагулянтной терапии независимо от метода кардиоверсии, статуса удержания синусового ритма или такой характеристики ФП, как "впервые выявленная" [412, 872, 876].	I	B
При выявлении тромба в полости сердца по данным ЧПЭхоКГ рекомендуется эффективная антикоагулянтная терапия в течение как минимум 3 нед. [875].	I	B
Рекомендуется объяснять пациентам и указывать на важность приверженности и постоянного приема НОАК до и после кардиоверсии.	I	C
Ранняя кардиоверсия без проведения ЧПЭхоКГ может быть выполнена при продолжительности эпизода ФП <48 ч [866].	IIa	B
Эффективную антикоагулянтную терапию следует назначить как можно раньше перед каждой кардиоверсией ФП или ТП [866-870].	IIa	B
У пациентов с длительностью эпизода ФП >24 ч, направленных на кардиоверсию, терапевтическую антикоагулянтную терапию следует продолжить как минимум в течение 4 нед. даже после успешной кардиоверсии (через 4 нед. решение о продолжении терапии ОАК принимается на основании наличия факторов риска инсульта) [860, 861].	IIa	B
Для того, чтобы удостовериться в рассасывании тромба, следует провести ЧПЭхоКГ перед кардиоверсией [875].	IIa	C
У пациентов с установленной длительностью эпизода ФП ≤24 ч и очень низким риском развития инсульта (CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 баллов у мужчин или 1 балл у женщин) можно избежать назначения на 4 нед. постпроцедурной антикоагулянтной терапии [871, 876].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОАК — пероральные антикоагулянты, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

Рекомендации по антикоагулянтной терапии после хирургического лечения ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам после хирургического лечения ФП и закрытия УЛП рекомендуется длительная терапия ОАК на основании риска тромбоэмболических осложнений, рассчитанного по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc.	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОАК — пероральные антикоагулянты, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

Рекомендации по управлению риском инсульта в перипроцедурном периоде

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
У пациентов с ФП и факторами риска инсульта, не получающих терапию ОАК перед аблацией, рекомендовано препроцедурное управление риском инсульта, включающее инициацию антикоагулянтной терапии и:	I	C
• Предпочтительна терапевтическая антикоагуляция как минимум в течение 3 нед. до аблации или	IIa	C
• Выполнение ЧПЭхоКГ перед аблацией для исключения тромба в полости сердца как альтернатива терапии ОАК.		
Пациентам, направленным на катетерную аблацию ФП, получавшим терапевтическую антикоагулянтную терапию варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном, рекомендовано выполнение процедуры аблации без отмены ОАК [878, 879, 881].	I	A
После катетерной аблации ФП рекомендовано:	I	C
• Антикоагулянтная терапия варфарином или НОАК как минимум в течение 2 мес. после аблации и		
• Длительная антикоагулянтная терапия сверх 2 мес. после аблации, основанная на профиле риска развития инсульта CHA ₂ DS ₂ -VASc, а не на очевидном успехе или неэффективности процедуры аблации.		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОАК — пероральные антикоагулянты, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

10.2.2.7. Долгосрочная антиаритмическая терапия для контроля ритма

10.2.2.7.1. Антиаритмические препараты. Целью терапии ААП является уменьшение симптомов, связанных с ФП [484, 882, 883]. Следовательно, решение об инициации долгосрочной терапии ААП должно основываться на бремени симптомов, возможных побочных эффектах и предпочтений пациента. Принципы терапии ААП изложены в таблицах 18 и 19.

По сравнению с отсутствием терапии назначение ААП увеличивает в ~2 раза шанс удержания синусового ритма [883], но сложно сделать выводы на основании существующих исследований, сравнивающих их эффективность [884]. В целом терапия ААП менее эффективна, чем катетерная аблация ФП [114, 611, 615], но ранее неэффективную терапию ААП можно продолжить после ИЛВ с целью снижения риска рецидива [805]. Непродолжительная терапия ААП может снизить риск развития побочных эффектов [883, 885], однако могут возникнуть более поздние рецидивы аритмии [595]. Кратковременная терапия

ААП может также использоваться для профилактики ранних рецидивов ФП после катетерной абляции [886] несмотря на то, что польза такого подхода все еще обсуждается [797, 887]. Эта стратегия может быть обоснованной у пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов или у пациентов с низким предполагаемым риском рецидива ФП. Сопутствующее лечение основных сердечно-сосудистых заболеваний имеет решающее значение для снижения бремени симптомов ФП и улучшения удержания синусового ритма [245, 636, 888, 889].

Таблица 18

Принципы антиаритмической терапии [143]

Принципы
Целью терапии ААП является снижение бремени симптомов, связанных с ФП.
Эффективность ААП для удержания синусового ритма не высока.
Клинически эффективный ААП может уменьшить, а не устранить рецидивы ФП.
Если один ААП оказался неэффективным, клинический результат может быть достигнут другим препаратом.
Довольно часто развиваются лекарственно-индуцированные проаритмические эффекты или внесердечные побочные эффекты.
При выборе ААП в первую очередь следует руководствоваться безопасностью ААП, а не эффективностью.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, ФП — фибрилляция предсердий.

10.2.2.7.2. Доступные ААП. Некоторые ААП продемонстрировали свою эффективность в отношении снижения риска рецидива ФП (табл. 20) [890]. Терапия Ia классом ААП (хинидин и дизопирамид) и соталолом ассоциирована с увеличением смертности [884]. Кроме того, решение о назначении и продолжении терапии ААП должно основываться на безопасности терапии. Алгоритм лечения ААП с целью долгосрочного контроля ритма в зависимости от основного заболевания приведен на рисунке 19.

10.2.2.7.3. Непротивоаритмические препараты с антиаритмическим эффектом (“упреждающая” терапия). Фибрилляция предсердий является результатом или маркером структурного ремоделирования предсердий и тесно связана с атриопатией. Лекарственные препараты, влияющие на ремоделирование предсердий, могут предотвратить риск возникновения ФП, действуя как нетрадиционные ААП (т.е. “упреждающая” терапия) (табл. 21). Недавнее исследование RACE 3 [245] подтвердило важность лечения основного заболевания и прицельной “упреждающей” терапии с целью интенсивного контроля факторов риска у пациентов с ФП и легкой и умеренной СН для оптимизации показателей контроля ритма. Результаты исследования показали, что прицельная терапия основного заболевания улучшает показате-

Таблица 19

Правила инициации антиаритмической терапии с целью долгосрочного контроля ритма при ФП

Обсуждение	Критерий
Показания к ААП	• Пациент симптомный? • Симптомы ФП достаточно выражены (по шкале EHRA) для обоснованного назначения ААП? • Есть ли ассоциированные состояния, предсказывающие плохую переносимость эпизодов ФП?
Когда начинать терапию ААП	• Обычно не после первого эпизода ФП, однако это может улучшить эффект кардиоверсии.
Какой ААП выбрать	• Минимизировать проаритмический эффект и токсическое повреждение органов. Оценить: • основные отклонения от нормы на ЭКГ (длительность QRS, PR, QTc) и возможное влияние ААП, • влияние на функцию ЛЖ, • важные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия (например, с антитромботическими препаратами). • Факторы риска возникновения проаритмического эффекта могут изменяться со временем.
Как минимизировать риск развития проаритмических эффектов	• Оценить ЭКГ после начала лечения, как указано в настоящих Рекомендациях. • Периодическое обследование на предмет токсического поражения органов-мишеней (амиодарон). • Длительное холтеровское мониторирование и стресс-тест в отдельных случаях. • Избегать комбинаций ААП.
Как проверить эффективность	• Оценить “нагрузку” (бремя) ФП на фоне терапии (попросить пациента записывать эпизоды). • Если пациент уже принимает ААП, и он эффективен, но лечение было приостановлено ввиду плохой переносимости препарата, предпочтительно выбрать другой ААП того же класса.
Дополнительное вмешательство и гибридная терапия	• У пациентов с нарушениями АВ проведения и/или дисфункцией синусового узла следует рассмотреть имплантацию постоянного кардиостимулятора, если назначение ААП необходимо. • Кратковременная терапия ААП может предупредить ранние рецидивы после абляции ФП.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, ЛЖ — левый желудочек, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма, PR — интервал PR, QRS — интервал QRS, QTc — скорректированный интервал QT.

ли удержания синусового ритма у пациентов с персистирующей ФП. Список новых исследуемых ААП приведен в дополнительном боксе 3.

10.2.2.7.4. Оценка и длительный контроль риска развития проаритмических эффектов при приеме ААП. Различные клинические, эхокардиографические и электрокардиографические признаки ассоциированы с высоким риском проаритмических эффектов [986-989]. Возраст, женский пол, сниженная почечная и/или печеночная функция,

анамнез ИБС были по-разному ассоциированы с высоким риском [890, 990-992]. Сопутствующий прием ААП, гипокалиемия или семейный анамнез внезапной сердечной смерти также играют роль в развитии проаритмического эффекта [990]. Проаритмические события могут возникать после инициации терапии, особенно при назначении ударной дозы или изменении режима привычной дозировки [568]. Риск развития идиосинкразии при назначении хинидина не зависит от дозы. Сниженная функция ЛЖ и ГЛЖ — эхокардио-

Таблица 20

ААП, используемые для длительного удержания синусового ритма у пациентов с ФП [890]

Препарат	Путь введения	Доза	Противопоказания/меры предосторожности/комментарии
Амиодарон [233, 506, 891-896]	Пероральный	200 мг 3 раза/сут. в течение 4 нед., далее 200 мг 1 раз/сут. [506]	• Наиболее эффективный ААП [890, 897]. • Данные РКИ показали низкую частоту рецидива ФП по сравнению с соталолом и дронедазоном [884]. • Также снижает ЧСЖ (на 10-12 уд./мин), безопасен у пациентов с СН [898-900]. • Следует с осторожностью применять с другими препаратами, удлиняющими интервал QT. • При одновременном приеме с варфарином или сердечными гликозидами их дозу следует уменьшить. • Увеличивает риск миопатии при одновременном приеме со статинами. • Необходим постоянный контроль функции печени, легких и щитовидной железы на предмет токсического поражения. • Обладает АВ-замедляющим действием, но не используется в качестве первой линии терапии для контроля частоты. • Удлинение QT-интервала встречается часто, но оно редко ассоциировано с пируэтной тахикардией <i>torsades de pointes</i> (<0,5%) [901]. • Полиморфная желудочковая тахикардия <i>torsades de pointes</i> возникает редко во время лечения амиодароном (меры предосторожности в отношении проаритмического эффекта требуют контроля QT-интервала и волн TU) [902]. • Следует отменить при чрезмерном удлинении интервала QT (>500 мс). • ЭКГ в начале лечения, через 4 нед. • Противопоказан при манифестирующем тиреотоксикозе. • Многочисленные и частые внесердечные побочные эффекты могут потребовать отмены амиодарона, что делает амиодарон терапией второй линии в тех случаях, когда есть другие опции лечения [903-907].
Флекаинид Флекаинид замедленного высвобождения [896, 908, 909]	Пероральный	100-200 мг 2 раза/сут. или 200 мг 1 раз/сут. (флекаинид замедленного высвобождения)	• Эффективен в предотвращении рецидивов ФП [891, 908, 910]. • Не следует назначать пациентам с КЛЖ <35 мл/мин и значимым поражением печени. • Противопоказан пациентам с ИБС или низкой ФВЛЖ [911-913]. • Следует отменить при увеличении длительности QRS >25% от исходного значения и у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса или другими нарушениями проведения >120 мсек. • Следует с осторожностью назначать при наличии синоатриального/АВ нарушениях проведения^a • Ингибиторы CYP2D6 увеличивают концентрацию препарата. • Может увеличить продолжительность цикла ТП, способствуя развитию АВ-проведения 1:1 и увеличению ЧСЖ [914]. Риск развития такого осложнения может быть снижен при одновременном назначении препаратов, замедляющих АВ-проведение (например, бета-блокаторы или НДБКК). • У пациентов, прошедших надлежащий скрининг на предмет развития проаритмического эффекта, назначение флекаинида и пропафенона ассоциировано с низким риском развития проаритмического эффекта [915]. • ЭКГ в начале лечения, через 1-2 нед.
Пропафенон Пропафенон замедленного высвобождения [895, 896, 916-922]	Пероральный	150-300 мг 3 раза/сут. или 225-425 мг 2 раза/сут. (пропафенон замедленного высвобождения)	• Не следует назначать пациентам со значимым поражением почек и печени, ИБС, сниженной систолической функцией ЛЖ или бронхиальной астмой. • Следует отменить при увеличении длительности QRS >25% от исходного уровня и у пациентов с блокадой левой ножки пучка Гиса или другими нарушениями проведения >120 мсек. • С осторожностью при наличии синоатриального/АВ нарушениях проведения^a • Увеличивает концентрацию варфарина/аценокумарола и дигоксина при комбинированном применении. • Может увеличить продолжительность цикла ТП, способствуя развитию АВ-проведения 1:1 и увеличению ЧСЖ. • ЭКГ в начале лечения, через 1-2 нед.

Таблица 20. Продолжение

Препарат	Путь введения	Доза	Противопоказания/меры предосторожности/комментарии
Дронедарон [923-927]	Пероральный	400 мг 2 раза/сут.	- Менее эффективен по сравнению с амиодароном в качестве терапии контроля ритма, при этом внесердечные побочные эффекты развиваются значимо реже [925, 928-930]. - Снижает смертность и количество госпитализаций, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациентов с пароксизмальной и персистирующей ФП и ТП и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [923, 931]. - Ассоциирован с увеличением смертности у пациентов с недавней декомпенсацией СН [927] и постоянной ФП [932]. - Дронедарон имеет наиболее надежные данные о безопасности и поэтому может быть препаратом выбора [933, 934], однако не показан пациентам с СН и постоянной ФП [935, 936]. - Не следует назначать пациентам с СН III и IV ФК по NYHA или острой декомпенсированной СН, в комбинации с препаратами, удлиняющими интервал QT, или ингибиторами CYP3A4 (например, верапамил, дилтиазем) и пациентам с КлКр <30 мл/мин. - Противопоказано одновременное назначение с дабигатраном. - В комбинации с дигоксином может значительно увеличить концентрацию дигоксина в сыворотке крови. - При назначении с сердечными гликозидами или бета-блокаторами их дозу следует уменьшить. - При чрезмерном удлинении интервала QT (>500 мс или >60 мс от исходного) дронедарон следует отменить. - Умеренное повышение креатинина является обычным явлением и отражает вызванное лекарством снижение КлКр, а не снижение почечной функции [937]. - Имеет АВ-замедляющие свойства. - ЭКГ в начале терапии и через 4 нед.
Соталол (d,l рацемический) [233, 891, 894, 895, 920, 938-940]	Пероральный	80-160 мг 2 раза/сут.	- Эффект ААП III класса при назначении в дозе >160 мг. - Учитывая его профиль безопасности и эффективности, а также наличие альтернатив лечения, соталол следует назначать с осторожностью. - Не следует назначать пациентам с СНФВ, значимой ГЛЖ, удлинением интервала QT, бронхиальной астмой, гипокалиемией или КлКр <30 мл/мин. - Дозозависимая пируэтная тахикардия <i>torsades de pointes</i> может возникнуть в >2% случаев [941]. - При чрезмерном удлинении интервала QT (>500 мс или >60 мс от базального) соталол следует отменить. - Калий-блокирующее действие усиливается с увеличением дозы, и вместе с тем увеличивается риск полиморфной желудочковой тахикардии <i>torsades de pointes</i>. - Обсервационные данные и недавний метаанализ выявили корреляцию с увеличением смертности от всех причин [890, 897, 934], в то время как данные национального регистра и двух РКИ не обнаружили причин для сомнения в профиле безопасности соталола [233, 933, 942, 943]. - ЭКГ в начале терапии, через 1 сут. после начала терапии и через 1-2 нед.
Дизопирамид [944-946]	Пероральный	100-400 мг 2 или 3 раза/сут. (максимальная доза 800 мг/сут.)	- Ассоциирован со значительным повышением смертности [890, 947] и редко используется в качестве терапии контроля ритма при ФП [948, 949]. Не следует назначать пациентам со структурной патологией сердца. Редко используется для контроля ритма у пациентов с ФП из-за повышенной смертности, частого развития побочных эффектов. - Может быть эффективен при "вагусной" ФП, возникающей у спортсменов или во время сна [901]. - У пациентов с ГКМП снижает обструкцию выходного тракта ЛЖ и симптомы [950].

Примечание: ^a — следует соблюдать меры предосторожности при назначении любого ААП у пациентов с патологией проводящей системы сердца (например, дисфункции синусового или АВ узлов).

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КлКр — клиренс креатинина, ЛЖ — левый желудочек, НДБКК — недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ТП — трепетание предсердий, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСЖ — частота сокращений желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, CYP2D6 — цитохром P4502D6, CYP3A4 — цитохром 3A4, NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская ассоциация сердца, QT — интервал QT, QRS — интервал QRS.

графические маркеры повышенного риска развития проаритмических эффектов. Соталол может развить свои проаритмические эффекты даже при отсутствии структурной патологии сердца. Такие ЭКГ показатели, как удлинённый корригированный интервал QT, широкий комплекс QRS и удлинённый интервал PR, также ассоциирова-

ны с риском развития проаритмических эффектов [993-995]. Значимые мутации ионных каналов были обнаружены лишь в небольшом количестве случаев лекарственно-индуцированной пируэтной тахикардии *torsades de pointes* [996]. Периодический анализ ЭКГ успешно применялся в недавних исследованиях ААП как метод контроля проаритмических эф-

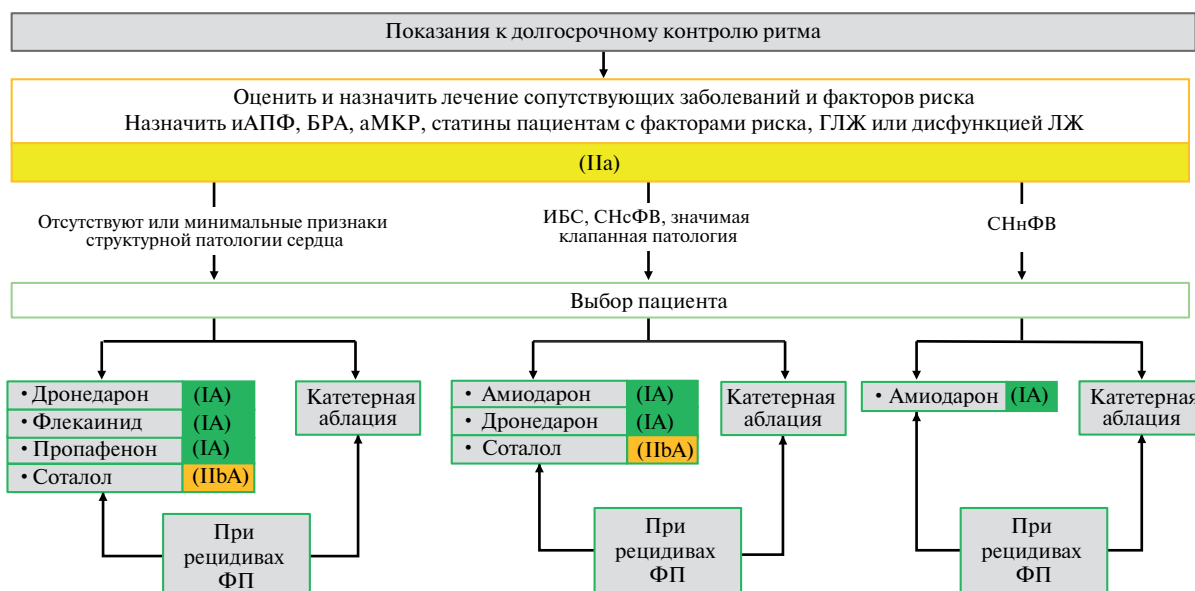


Рис. 19. Долгосрочный контроль ритма.

Сокращения: аМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы к рецептору ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибитор ангиотензин превращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Таблица 21

Непротивоаритмические препараты с антиаритмическими свойствами (упреждающая терапия)

Препарат	Комментарий
иАПФ, БРА	На фоне ФП происходит гиперактивация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [951, 952]. иАПФ и БРА продемонстрировали обнадеживающие результаты в предотвращении развития ФП в доклинических исследованиях [953]. При ретроспективном анализе данных и в исследованиях, где ФП была вторичной конечной точкой, назначение иАПФ/БРА способствовало предотвращению развития впервые выявленной ФП у пациентов с дисфункцией ЛЖ, ГЛЖ или гипертензией [954-961]. В качестве стартового лечения иАПФ и БРА, по-видимому, превосходят эффект других антигипертензивных препаратов [962], но БРА не снижают бремя ФП у пациентов без структурной патологии сердца [963]. Несмотря на позитивные результаты ряда небольших проспективных исследований и ретроспективного анализа данных, крупные РКИ продемонстрировали противоречивые результаты и не смогли подтвердить роль иАПФ или БРА во вторичной (после кардиоверсии) профилактике ФП [964]. Негативные результаты могут быть обусловлены мультифакторным генезом ФП и дизайном исследований и не должны препятствовать назначению иАПФ или БРА пациентам со структурной патологией сердца.
АМКР	Альдостерон участвует в инициации и поддержании ФП [965-967]. Данные РКИ показали, что назначение АМКР приводит к снижению впервые выявленных предсердных тахикардий у пациентов с СНнФВ параллельно с улучшением других сердечно-сосудистых исходов [968, 969]. В недавних исследованиях были показаны положительные эффекты АМКР и у пациентов с СНсФВ [970] вне зависимости от наличия ФП в начале лечения. Что касается других ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, роль АМКР в качестве "упреждающей" терапии в стратегии контроля ритма у пациентов с СН и ФП не установлена. Поскольку ФП является маркером тяжести течения СН, положительный антиаритмический эффект может быть достигнут опосредованно через улучшение симптомов СН. Результаты недавнего метаанализа продемонстрировали, что АМКР значительно снижают частоту впервые выявленной ФП и рецидивов ФП, но не послеоперационной ФП [971].
Бета-блокаторы	Несколько небольших исследований показали более низкую частоту рецидивов ФП при приеме бета-блокаторов с сопоставимой эффективностью соталола при сравнении [939, 972, 973]. Однако большинство данных свидетельствуют против значительной роли бета-блокаторов в профилактике приступов ФП [890]. Наблюдаемый положительный эффект также может быть результатом трансформации клинической ФП в бессимптомную за счет контроля частоты бета-блокаторами.
Статины	Статины являются перспективными кандидатами "упреждающей" терапии, т.к. роль воспаления в развитии ФП хорошо известна. Однако по данным РКИ [974] статины не показали положительного эффекта, а их профилактический эффект не был подтвержден [975, 976]. Еще не определены отдельные группы пациентов, у которых статины могли бы инициировать обратное ремоделирование, однако данные регистра CARAF говорят о том, что статины могут быть полезны у пациентов, уже принимающих бета-блокаторы [977]. Полиненасыщенные жирные кислоты также не продемонстрировали убедительного преимущества в профилактике приступов ФП [978, 982].

Сокращения: АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

фектов [594, 997]. В частности, систематический ЭКГ-контроль выполнялся в 1-3 дня у пациентов, получающих терапию флекаинидом, пропафеноном или соталолом, для оценки риска проаритмических

эффектов [233, 594, 998]. Роль рутинного выполнения стресс-теста у пациентов без структурной патологии сердца, начинающих терапию ААП Ic класса, еще обсуждается [915, 999].

Рекомендации по долгосрочной антиаритмической терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма всем пациентам с ФП, включая пациентов с СНнФВ. Однако из-за высокого риска развития внесердечных токсических эффектов следует рассмотреть другие ААП в качестве первой линии терапии, когда это возможно [233, 570, 884, 942, 983, 985].	I	A
Дронедарон рекомендуется для длительного контроля ритма пациентам с ФП и: • Нормальной или немного сниженной (но стабильной) функцией ЛЖ или • СНсФВ, ИБС или КПС [884, 923, 925, 985].	I	A
Флекаинид или пропафенон рекомендуются для длительного контроля ритма пациентам с ФП и нормальной функцией ЛЖ без структурной патологии сердца, включая значимую ГЛЖ и ишемию миокарда [594, 884, 910, 942, 983, 984].	I	A
Пациентам, получающим соталол, рекомендуется тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других факторов риска развития аритмогенного эффекта [884, 942].	I	B
У пациентов, получающих флекаинид в качестве терапии длительного контроля ритма, следует рассмотреть сопутствующее назначение препаратов, замедляющих АВ проведение (при хорошей переносимости).	IIa	C
Можно рассмотреть соталол в качестве терапии длительного контроля ритма у пациентов с нормальной функцией ЛЖ или с ИБС при условии, что будет выполняться тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других проаритмических факторов риска [233, 983].	IIb	A
Медикаментозная терапия ААП не рекомендуется пациентам с постоянной ФП, у которых проводится контроль частоты, и пациентам с выраженными нарушениями проводимости при отсутствии антибрадикардической стимуляции.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ААП — антиаритмические препараты, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КлКр — клиренс креатинина, КПС — клапанные пороки сердца, ЛЖ — левый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий.

10.3. “С” — Сердечно-сосудистые факторы риска и сопутствующие заболевания: выявление и ведение (Cardiovascular risk factors and concomitant diseases — detection and management)

Наличие и выраженность сердечно-сосудистых факторов риска и сопутствующих заболеваний, включая пограничные состояния и факторы образа жизни, значительно влияют на риск развития ФП в течение жизни (дополнительный рисунок 5). Континуум из образа жизни, факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний может способствовать ремоделированию предсердий/развитию кардиомиопатии и ФП, что зачастую является результатом эффекта сочетания ряда взаимодействующих факторов (часто без специфических пороговых значений).

Компонент “С” алгоритма ABC включает в себя выявление и курацию сопутствующих заболеваний, кардиометаболических факторов риска и нездорового образа жизни. Устранение факторов риска и лечение сердечно-сосудистых заболеваний дополняют профилактику инсульта и уменьшают бремя ФП и тяжесть симптомов. Например, в недавнем РКИ целенаправленная терапия основных заболеваний значительно улучшила поддержание синусового

ритма у пациентов с персистирующей ФП и СН [245].

В то время как стратегии комплексной модификации факторов риска и вмешательств, направленных на лечение заболевания, показали уменьшение бремени и рецидивов ФП, исследования, целью которых явилось изолированное лечение специфических состояний (например, АГ), продемонстрировали противоречивые результаты [1000], вероятно, потому что эти факторы не были единственными, способствующими развитию ФП.

10.3.1. Изменение образа жизни

10.3.1.1. Ожирение и снижение массы тела

Ожирение прогрессивно увеличивает риск развития ФП соответственно увеличению индекса массы тела [366, 1001-1005]. Ожирение также увеличивает риск ишемического инсульта, тромбоэмболических событий и смерти у пациентов с ФП [366], опровергая гипотезу о парадоксе ожирения у пациентов с ФП, особенно в отношении сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин, который заключался в обратной зависимости между избыточной массой тела/ожирением и позитивными сердечно-сосудистыми исходами при длительном наблюдении [1006].

Интенсивное снижение массы тела и комплексное лечение сопутствующих сердечно-сосудистых факторов риска привели к более выраженному уменьшению рецидивов и симптомов ФП по сравнению с общими рекомендациями у пациентов с ожирением и ФП [636, 888, 889]. Достижение нормальной массы тела может снизить АД, риск развития СД 2 типа и дислипидемии и, таким образом, улучшить профиль риска сердечно-сосудистых заболеваний [1007]. Ожирение и СОАС могут приводить к увеличению рецидивов ФП после катетерной абляции [638, 643, 789, 1008]. Ожирение также связано с более высокой дозой флюороскопии и частотой осложнений во время абляции ФП [1009, 1010], однако улучшение симптомов после катетерной абляции ФП было сопоставимым у пациентов с ожирением и нормальной массой тела [1008]. Учитывая потенциальное уменьшение эпизодов ФП при снижении массы тела, пациентам с ожирением следует предлагать выполнение катетерной абляции в сочетании с модификацией образа жизни, направленной на снижение массы тела (рис. 18).

10.3.1.2. Употребление алкоголя и кофеина

Избыточное употребление алкоголя является фактором риска возникновения ФП [1011-1014] и кровотечения [395] у пациентов, получающих антикоагулянтную терапию (из-за недостаточной приверженности к терапии, заболеваний печени, кровотечения из варикозно расширенных вен и риска серьезных травм), и может быть ассоциировано с тромбоэмболическими событиями и смертью [1015]. В недавнем РКИ было показано, что полный отказ от алкоголя привел к снижению рецидивов аритмии у регулярно употребляющих алкоголь пациентов с ФП [1016].

Наоборот, маловероятно, что употребление кофеина может стать причиной развития или поддержания ФП [47]. Привычное употребление кофеина может быть ассоциировано с низким риском развития ФП, но кофеин может усилить симптомы сердцебиения, не связанные с ФП.

10.3.1.3. Физическая активность

Многие исследования продемонстрировали положительные эффекты умеренных физических нагрузок на сердечно-сосудистую систему [1017-1019]. Тем не менее частота возникновения ФП возрастает в группе профессиональных спортсменов, и многочисленные небольшие исследования показали связь между ФП и высокой физической нагрузкой, в основном связанной с продолжительным занятием спортом [1020-1023]. Вероятно, существует нелинейная связь между физической активностью и ФП. Основываясь на этих данных, для профилактики приступов или рецидивов ФП, пациентов следует ориентировать на выполнение физических нагрузок

умеренной интенсивности и оставаться в физически активной форме, но, возможно, следует рекомендовать избегать постоянных чрезмерных продолжительных нагрузок (марафон или триатлон на длинные дистанции и пр.), особенно пациентам старше 50 лет. Из-за небольшого количества РКИ влияние основанной на физических упражнениях кардиологической реабилитации на смертность или серьезные побочные эффекты не изучено [1024].

10.3.2. Специфические сердечно-сосудистые факторы риска/сопутствующие заболевания

10.3.2.1. Артериальная гипертензия

АГ является наиболее распространенным этиологическим фактором ФП, у пациентов с АГ риск развития ФП в 1,7 раз выше, чем у пациентов с нормальными цифрами АД [26, 1025].

АГ также увеличивает риск осложнений, в частности риск развития инсульта, СН и кровотечения. Пациенты с ФП и длительным анамнезом АГ или неконтролируемым систолическим АД (САД) должны быть отнесены к группе “высокого риска”, и строгий контроль АД в дополнение к ОАК терапии у этой группы пациентов важен для снижения риска ишемического инсульта и ВЧК.

Учитывая важность АГ как провоцирующего фактора ФП, которую следует рассматривать как проявление поражения органов мишеней, лечение АГ необходимо проводить в соответствии с действующими Рекомендациями [1026], а с целью уменьшения риска развития нежелательных событий необходимо достижение целевого АД <130/80 мм рт.ст. [338, 1027, 1028]. Недавнее РКИ с участием пациентов с пароксизмальной ФП и АГ продемонстрировало снижение частоты рецидивов ФП у пациентов, которым в дополнение к ИЛВ выполнялась ренальная денервация по сравнению с пациентами, которым выполнялась только ИЛВ [1029]. Соталол не следует назначать пациентам с АГ и ГЛЖ или дисфункцией почек, т.к. высок риск развития проаритмических событий. Имеются некоторые данные, сообщающие о пользе применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину II с целью улучшения прогноза ФП или с целью замедления прогрессирования аритмии [26, 1025]. Изменение образа жизни, включающее снижение массы тела, отказ от алкоголя и коррекцию СОАС, также может помочь пациентам с ФП и АГ.

10.3.2.2. СН

Взаимосвязь ФП с СН и роль оптимальной терапии обоих состояний обсуждается в Разделе 11.6.

10.3.2.3. ИБС

Взаимосвязь ФП с ИБС и роль оптимальной терапии обоих состояний обсуждается в Разделе 11.3.

10.3.2.4. СД

Наряду с общепринятыми факторами риска ФП (например, АГ и ожирение [1004, 1030]) выделяют также СД, который представляет собой независимый фактор риска развития ФП, особенно у молодых пациентов [1031]. Бессимптомному течению ФП у этой группы пациентов способствует дисфункция автономной нервной системы [1032], что диктует необходимость выполнения рутинного скрининга ФП у пациентов с СД. Распространенность ФП как минимум в 2 раза выше у пациентов с СД [1033], и частота ФП возрастает с прогрессированием тяжести микроваскулярных осложнений (ретинопатия, почечная недостаточность) [1034]. СД 1 и 2 типов является фактором риска развития инсульта [342, 1035].

Интенсивный контроль гликемии не приводил к уменьшению частоты впервые возникшей ФП [1036], но применение метформина и пиоглитазона может быть ассоциировано с низким долгосрочным риском развития ФП у пациентов с СД [1037], однако эти данные не нашли своего подтверждения при применении розиглитазона [1038]. В настоящее время нет данных в пользу того, что агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 влияют на риск развития ФП [1039].

Предыдущие метаанализы не показали четкой взаимосвязи между наличием СД и приемом НОАК у пациентов с ФП [423, 1040], но сосудистая смертность была ниже у пациентов с СД, принимающих НОАК, чем у пациентов, принимающих варфарин [1040]. Уменьшение риска кровотечения при приеме НОАК было одинаково у пациентов с СД и без него, за исключением апиксабана, при применении которого снижение геморрагических осложнений у пациентов с ФП и СД оказалось ниже по сравнению с пациентами с ФП без СД [1041]. Что касается потенциальных побочных эффектов ОАК, нет данных в пользу увеличения риска кровотечения у пациентов с СД и ретинопатией [341]. Оптимальный контроль гликемии в течение 12 мес. до аблации ФП ассоциирован со значимым снижением рецидивов ФП после аблации [1042].

10.3.2.5. СОАС

Наиболее распространенное нарушение сна, СОАС, широко распространено у пациентов с ФП, СН и АГ и ассоциировано с увеличенным риском смертности и развития больших сердечно-сосудистых событий [1043]. При проспективном анализе данных оказалось, что ~50% пациентов с ФП имели СОАС по сравнению с 32% в контрольной группе [1044]. Механизмы, способствующие развитию ФП, включают интермиттирующую ночную гипоксемию/гиперкапнию, сдвиги внутригрудного давления, симпатовагальный дисбаланс, оксидативный стресс, воспаление

и нейрогуморальную активацию [1045]. Было показано, что наличие СОАС ассоциировано с низким эффектом от ААП, электрической кардиоверсии и катетерной аблации [1045].

Режим искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением (continuous positive airway pressure, CPAP-терапия) является терапией выбора СОАС и может уменьшить вероятность возникновения рецидивов ФП у этих пациентов [1046, 1047]. Наблюдательные исследования и метаанализы показали, что обоснованная CPAP-терапия СОАС может улучшить показатели контроля ритма у пациентов с ФП [648, 649, 1047-1051].

С целью снижения риска рецидива ФП представляется обоснованным проводить диагностику СОАС до инициации стратегии контроля ритма у симптомных пациентов с ФП (рис. 18). В исследовании ARREST-AF (Aggressive Risk Factor Reduction Study — Implication for AF) и LEGACY (Long-term Effect of Goal-directed weight management on an Atrial fibrillation Cohort: a 5-Year follow-up study) программа агрессивной коррекции факторов риска (снижение массы тела, гиперлипидемии, коррекция СОАС, АГ, СД, отказ от курения и уменьшение употребления алкоголя) значительно снижала бремя ФП после ИЛВ [636, 1052]. Однако остается неизученным, как и когда следует проводить диагностику СОАС и как внедрить лечение СОАС в стандартные протоколы лечения пациентов с ФП.

Рекомендации по изменению образа жизни и лечению факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Выявление и лечение факторов риска и сопутствующих заболеваний как неотъемлемая часть алгоритма лечения ФП рекомендована всем пациентам с ФП [888].	I	B
Для снижения "нагрузки" (бремени) ФП и выраженности симптомов рекомендуется модификация нездорового образа жизни и целенаправленное лечение интеркуррентных состояний [245, 636, 887, 889, 1016, 1052].	I	B
Периодический скрининг ФП рекомендуется всем пациентам с АГ [26, 172, 222].	I	B
Пациентам с АГ и ФП рекомендуется пристальный контроль АД с целью профилактики рецидивов ФП, инсульта и кровотечения [26, 1035].	I	B
У пациентов с ФП и ожирением следует рассмотреть снижение массы тела и лечение других факторов риска для профилактики развития ФП, прогрессирования ФП и улучшения симптоматики [898, 899, 1011].	Ila	B
Следует рассмотреть меры по предотвращению чрезмерного употребления алкоголя с целью профилактики приступов ФП, а также у пациентов, получающих терапию ОАК [324, 1012, 1014, 1016].	Ila	B

Следует рассмотреть регулярные физические нагрузки для профилактики приступов и рецидивов ФП, исключая чрезмерные продолжительные нагрузки, которые, наоборот, могут способствовать развитию ФП [1027-1033, 1063].	IIa	C
Следует рассмотреть периодический скрининг ФП у пациентов с СОАС [172].	IIa	C
Можно рассмотреть оптимальную терапию СОАС для снижения риска развития, прогрессирования, рецидивов ФП и улучшения симптоматики [650, 651, 1057-1061, 1064, 1065].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ОАК — пероральные антикоагулянты, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ФП — фибрилляция предсердий.

11. Алгоритм ABC в определенных клинических условиях/состояниях/популяциях пациентов

В этом разделе описывается ведение ФП у пациентов со специфическими состояниями. Принципы алгоритма ABC применимы и в этих условиях. Кроме того, каждое специфическое состояние и популяция пациентов рассматривается по отдельности.

11.1. Фибрилляция предсердий с нестабильной гемодинамикой

Острая нестабильность гемодинамики (т.е. обморочное состояние, острый отек легких, текущая ишемия миокарда, симптомная гипотензия или кардиогенный шок) у пациентов с ФП с быстрым желудочковым ответом требует немедленного вмешательства. Пациентам с нарушениями гемодинамики следует незамедлительно выполнить электрическую кардиоверсию и начать антикоагулянтную терапию.

У пациентов в критическом состоянии и значимым снижением систолической функции ЛЖ, ФП часто провоцируется/усугубляется из-за гиперактивации симпатического тонуса, применения инотропной и вазопрессорной терапии, и терапия контроля ритма у этой группы пациентов оказывается безуспешной. Важно выявить и откорректировать провоцирующие факторы и вторичные причины, а также оптимизировать фоновую терапию. Из-за влияния бета-блокаторов на ЧСС не только в состоянии покоя, а также при физических нагрузках и повышенном симпатическом тонусе, они более предпочтительны, чем сердечные гликозиды в отношении контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП [490]. Бета-блокаторы и НДБКК имеют отрицательный инотропный эффект (последние противопоказаны при СНнФВ). Дигоксин чаще всего оказывается неэффективным на фоне гиперактивации симпатической нервной системы у этой группы пациентов.

Поскольку стандартная терапия чаще оказывается неэффективной или плохо переносится пациентами [490], всегда следует рассматривать электрическую кардиоверсию, в т.ч. в качестве стартовой терапии, тогда как в/в введение амиодарона может быть назначено с целью контроля ЧСС (или потенциальной кардиоверсии синусового ритма) с или без электрической кардиоверсии [504, 514, 515]. Введение амиодарона в/в может приводить к последующему снижению АД.

Рекомендации по ведению пациентов с ФП и нестабильной гемодинамикой

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендована всем пациентам с острой или прогрессирующей нестабильностью гемодинамики [1053, 1054].	I	B
У пациентов с ФП и нестабильной гемодинамикой с целью острого контроля ЧСС можно рассмотреть назначение амиодарона [503, 511, 512].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений.

11.2. Впервые диагностированная (впервые выявленная) фибрилляция предсердий

Впервые диагностированная или впервые выявленная ФП является рабочим диагнозом у пациентов без анамнеза ФП до тех пор, пока не будет определена более точная характеристика ФП. Несмотря на то, что по данным регистровых исследований клинический профиль и прогноз у пациентов с впервые выявленной ФП были менее благоприятными, чем у пациентов с пароксизмальной ФП [1055, 1056], назначение ОАК в этой группе пациентов оказалось наиболее редким [1057]. У пациентов с впервые выявленной ФП должны соблюдаться все этапы алгоритма ABC.

11.3. Острый коронарный синдром, чрескожные коронарные вмешательства и хронические коронарные синдромы у пациентов с фибрилляцией предсердий

Частота возникновения ФП при остром коронарном синдроме (ОКС) составляет от 2 до 23% [1058], риск впервые возникшей ФП увеличивается до 60-77% [1059] у пациентов с инфарктом миокарда, и ФП сама по себе может быть ассоциирована с повышенным риском инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST или с ОКС без подъема сегмента ST [381, 1060-1063]. В целом 10-15% пациентам ФП выполняется ЧКВ по поводу ИБС [1064]. В наблюдательных исследованиях пациенты с ФП и ОКС с меньшей вероятностью получали адек-

ватную антитромботическую терапию [1065] и чаще были подвержены неблагоприятным событиям [1066] по сравнению с пациентами с ОКС без ФП. Перипроцедурное ведение пациентов с ОКС или направленных на ЧКВ более детально описано в соответствующих Рекомендациях ЕОК по реваскуляризации миокарда [1067] и хроническим коронарным синдромам [1068].

Постпроцедурное ведение пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ. У пациентов с ФП и ОКС или ЧКВ, когда рассматривается применение и длительное назначение антитромботической терапии, должны быть тщательно оценены сопутствующий риск развития ише-

мического инсульта/системной эмболии, коронарных ишемических событий и связанных с антитромботической терапией риск кровотечения [1069]. В целом ДАТ, включающая ОАК (предпочтительней НОАК) и ингибитор рецептора тромбоцитов P2Y₁₂ (предпочтительней клопидогрел), ассоциирована с более низким риском развития серьезных кровотечений (ВЧК) по сравнению с тройной антитромботической терапией. Однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что короткий курс тройной терапии (например, ≤1 нед.) был бы предпочтительнее для некоторых пациентов с ФП после недавно перенесенного ОКС или ЧКВ, особенно если высок риск развития ишемических событий [1070, 1071] (рис. 20).

Бокс 1. Постпроцедурное ведение пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ

Короткие курсы тройной терапии (ОАК+ДАТ) могут быть безопасны в период после ОКС/ЧКВ у пациентов, нуждающихся в антикоагулянтной терапии [1076]. Обсервационные данные [1077] и исследование WOEST с варфарином (РКИ безопасности без достаточной мощности для оценки ишемических исходов) [1078] показали большую безопасность и аналогичную эффективность ДАТ (ОАК+клопидогрел) по сравнению с тройной.

РКИ с НОАК у пациентов с ФП после ОКС/ЧКВ

В четырех РКИ сравнивалась ДАТ с ингибитором P2Y₁₂ (в основном клопидогрелом) + НОАК — дабигатран 110 мг или 150 мг 2 раза/сут. (RE-DUAL PCI) [1079], ривароксабан 15 мг 1 раз/сут. (PIONEER AF-PCI) [1080], апиксабан 5 мг 2 раза/сут. (AUGUSTUS) [1081] или эдоксабан 60 мг 1 раз/сут. (ENTRUST-AF PCI) [1082] — с тройной терапией с АВК у пациентов с ФП и недавним ОКС или ЧКВ. Попарный факториальный дизайн исследования AUGUSTUS позволил сравнить аспирин с плацебо (для более детальной информации см. дополнительную таблицу 12). Все четыре исследования имели в качестве первичной конечной точки возникновение кровотечения. Исследования обладали недостаточной мощностью для оценки ишемических событий.

Несмотря на некоторую гетерогенность вышеописанных исследований, все они имели следующие общие показатели:

- доля включенных пациентов с ОКС/ЧКВ составила 37-52%, однако пациенты с крайне высоким риском (например, с анамнезом тромбоза стента или сложной имплантацией стента — стент-в-стент) не были достаточно представлены,
- все пациенты получали тройную терапию в ходе ЧКВ и до рандомизации (1-14 сут. после ЧКВ),
- наиболее часто применяемый ингибитор P2Y₁₂ клопидогрел (>90%), и
- сообщается о значительном снижении частоты серьезных/клинически значимых кровотечений, сопоставимых показателях ишемического инсульта, аналогичных или более высоких показателях инфаркта миокарда и тромбоза стента, нейтральном влиянии на риск развития больших сердечно-сосудистых событий, определенных в исследованиях, и смертности от всех причин при ДАТ (НОАК+P2Y₁₂) по сравнению с тройной (АВК+P2Y₁₂+аспирин).

В исследовании AUGUSTUS [1081] прием плацебо (vs аспирин) и апиксабана (vs варфарина) был ассоциирован со значимым снижением риска кровотечения, а прием апиксабана (vs варфарина) также приводил к снижению частоты развития инсультов, смерти и госпитализаций.

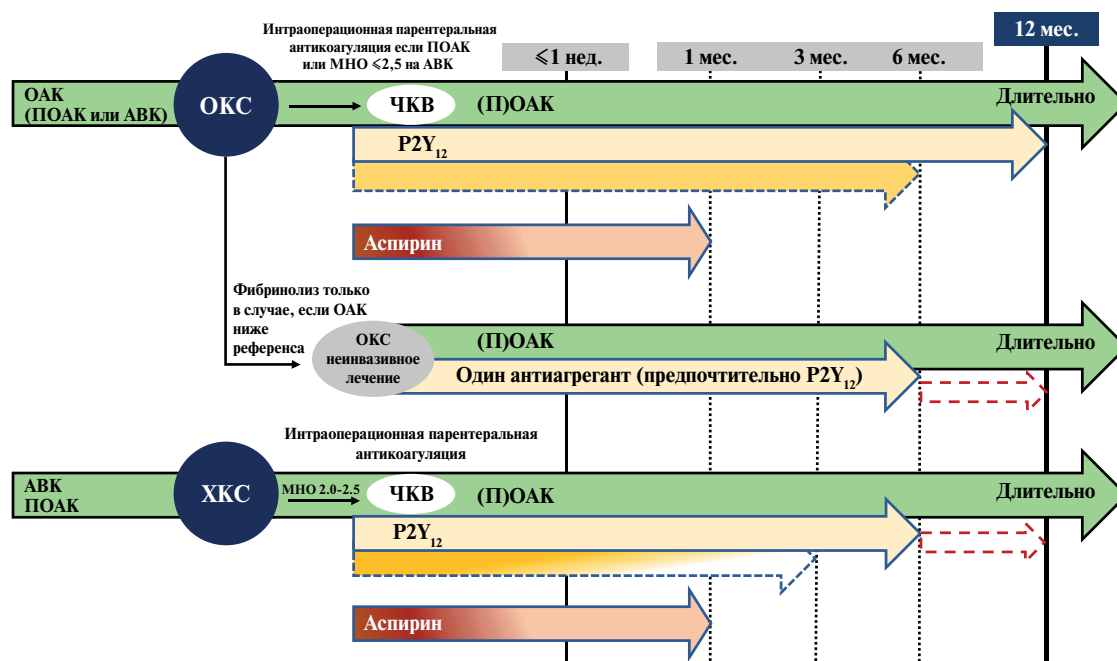
Метаанализы РКИ:

- **Кровотечения:** ряд метаанализов [1070, 1071, 1083, 1084] последовательно продемонстрировали значимое снижение риска развития серьезных кровотечений при применении ДАТ по сравнению с тройной и терапией НОАК по сравнению с варфарином (терапия НОАК также ассоциирована со значимым снижением риска развития ишемического инсульта).
- **Ишемические события:** частота инсультов была одинаковой во всех группах лечения, но частота инфаркта миокарда и тромбоза стента была выше в группе ДАТ по сравнению с тройной. В 2 метаанализах [1070, 1071] тромбоз стента развивался значимо чаще на ДАТ (т.е. без аспирина), чем на тройной терапии. Кроме того, риск инфаркта миокарда и тромбоза стента был немного выше в группе приема 110 мг дабигатрана по сравнению с группой приема 150 мг дабигатрана.
- Крупные сердечно-сосудистые события, определенные в исследовании, и показатели смертности были одинаковыми во всех группах исследования, позволяя предположить, что польза от снижения частоты серьезных кровотечений и ишемических инсультов на ДАТ была уравновешена увеличенным риском коронарных ишемических событий (в основном связанных со стентом).

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ДАТ — двойная антитромботическая (антиагрегантная) терапия, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, P2Y₁₂ — рецептор тромбоцитов, ENTRUST-AF PCI — Edoxaban Treatment Versus Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention; PIONEER AF-PCI — OPen-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring TwO TreatmeNt StratEgiEs of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention; RE-DUAL PCI — Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention; WOEST — What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary StenTing.

Какой бы метод лечения не был выбран, ДАТ ОАК и антиагрегантом (предпочтительно клопидогрелом) рекомендуется в течение первых 12 мес. пос-

ле ЧКВ у пациентов с ОКС или 6 мес. после ЧКВ у пациентов с хроническим коронарным синдромом (ХКС) [1067]. После этого, с учетом отсутствия ре-



ФАКТОРЫ РИСКА ТРОМБОЗА

- Сахарный диабет, нуждающийся в лечении
- Раннее перенесенный ОКС/повторный ИМ
- Многососудистое поражение коронарного русла
- Сопутствующий атеросклероз периферических артерий
- Ранний анамнез ИБС (возникающая в возрасте <45 лет) или прогрессирующая ИБС (новое поражение КА в течение 2 лет)
- ХБП (КлКр <60 мл/мин)
- Клиническая картина дебюта (ОКС)
- Многососудистое стентирование
- Сложная реваскуляризация (стентирование ЛКА, бифуркационное стентирование, лечение хронической тотальной окклюзии, стентирование единственной функционирующей артерии)
- Предшествующий тромбоз стента на фоне продолжающейся антиагрегантной терапии
- Особенности процедуры (расположение, длина стента, остаточная диссекция и проч.)

ФАКТОРЫ РИСКА КРОВОТЕЧЕНИЯ

- Артериальная гипертензия
- Нарушения функции почек или печени
- ОНМК или анамнез ВЧК
- Раннее перенесенное кровотечение или диатез (например, анемия с гемоглобином <110 г/л)
- Лабильные показатели МНО (если принимает АВК)
- Пожилые (>65 лет)
- Прием определенных препаратов (ОАК или антиагрегантов, НПВС),
- чрезмерное употребление алкоголя

ТАКТИКА ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕРОЯТНОСТИ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ЧКВ

- Радиальный доступ
- Назначение ИПП пациентам, которые принимают ДАТ при наличии высокого риска кровотечений (например, пожилые, диспепсия, ГЭРБ, инфекция *Helicobacter pylori*, продолжительное и регулярное употребление алкоголя)
- Не использовать НФГ у пациентов, принимающих АВК с МНО $>2,5$
- Предварительное лечение только аспирином, добавление P2Y₁₂ только в случае известной анатомии коронарных артерий или ОКС/ST
- Ингибиторы G_P IIb/IIIa только в случае неотложного стентирования или в случае перипроцедурных осложнений
- Сокращение сроков комбинированной антитромботической терапии

Рис. 20. Постпроцедурное ведение пациентов с ФП и ОКС/ЧКВ (сплошные стрелки представляют стратегию по умолчанию, пунктирные стрелки представляют возможности модификации терапии в зависимости от риска ишемических событий и кровотечения).

Примечание: предварительное лечение ингибиторами P2Y₁₂ рекомендуется при ИМнСТ или при известной анатомии коронарных артерий; в случае ранней инвазивной стратегии в течение 24 ч терапию ингибиторами P2Y₁₂ у пациентов с ОКС ИМбнСТ следует приостановить до выполнения коронарной ангиографии. Observационные исследования показывают, что проведение ЧКВ на непрерывной терапии АВК в целом безопасней чем стратегия пропущенной ОАК и мост-терапия с гепарином [1073], особенно с использованием радиального доступа; однако, исследования с применением НОАК дают противоречивые результаты, в основном придерживаясь стратегии полной непрерывной терапии НОАК [1074, 1075]. Если необходимо проведение экстренной ЧКВ, рекомендуется введение парентерального антикоагулянта (НФГ, НМГ, или бивалирудин), с временной отменой НОАК как минимум в раннем послеоперационном периоде (к примеру, 24 ч) в зависимости от профиля риска тромботических осложнений и риска кровотечения. Когда рассматривается тромболизис у пациентов с ИМнСТ сначала должен быть оценен коагуляционный профиль (например, МНО на терапии АВК, оценка активированного частичного тромбопластинового времени на терапии дабигатраном, анти-Ха активности на терапии ингибиторами Ха фактора). Тромболитическая терапия может быть ассоциирована с риском кровотечения у пациентов на антикоагулянтной терапии, особенно если применяется парентеральный гепарин или антиагрегантная терапия. Необходима оценка потенциальной пользы (к примеру, в случае обширного переднего инфаркта миокарда) и риска (например, ВЧК), а также переоценка необходимости экстренной транспортировки в сосудистый центр. Если у пациента, предположительно получавшего антикоагулянтную терапию, нет данных в пользу терапевтической антикоагуляции (например, МНО <2 на варфарине, нет данных в пользу антикоагулянтного эффекта ПОАК), можно рассмотреть проведение системного тромболизиса если нет возможности выполнить первичное ЧКВ.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВЧК — внутричерепное кровотечение (кровоизлияние), ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ДАТ — двойная антиагрегантная (антитромботическая) терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КА — коронарная артерия, КлКр — клиренс креатинина, ЛКА — левая коронарная артерия, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ХКС — хронический коронарный синдром, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

цидивизирующих ишемических событий, монотерапию ОАК следует продолжить (вне зависимости от типа стента). Пациентам со стабильной ИБС и ФП без ишемических событий в течение года также рекомендуется монотерапия ОАК [1072].

Применение прасургела или тикагрелора ассоциировано с большим риском серьезных кровотечений по сравнению с клопидогрелем [1085-1089], и их назначения следует избегать у пациентов с ОКС и ФП. В исследовании RE-DUAL PCI (Randomized Evaluation of Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran vs Triple Therapy with Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention) 12% пациентов получали тикагрелор с дабигатраном, при этом опыт применения тикагрелора или прасургела был минимальным в исследованиях PIONEER AF-PCI (Open-Label, Randomized, Controlled, Multicenter Study Exploring Two Treatment Strategies of Rivaroxaban and a Dose-Adjusted Oral Vitamin K Antagonist Treatment Strategy in Subjects with Atrial Fibrillation who Undergo Percutaneous Coronary Intervention), AUGUSTUS, и ENTRUST-AF PCI (Edoxaban Treatment Versus

Vitamin K Antagonist in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Percutaneous Coronary Intervention). У пациентов с потенциальным риском желудочно-кишечных кровотечений целесообразно назначение ингибиторов протонной помпы [1084].

Пациентам с хирургической реваскуляризацией коронарных артерий терапию ОАК следует возобновить сразу после достижения контроля гемостаза, возможно, в сочетании с клопидогрелем, а назначения тройной терапии следует избегать.

Недостаточный контроль частоты сокращений желудочков при ФП может усугубить симптомы ишемии миокарда и способствовать развитию или ухудшению клинической картины СН. Оптимальное лечение может включать терапию бета-блокаторами и НДБКК. В случае нестабильной гемодинамики показана незамедлительная кардиоверсия. С целью контроля ритма пациентам с ИБС не следует назначать вернакалант, флекаинид и пропафенон (Раздел 10.2.2.2).

Всем пациентам с ОКС/ХКС после стабилизации острого состояния необходима оптимальная терапия факторов риска, включающая адекватный контроль АД [338], дислипидемии и других сердечно-сосудистых факторов риска [1007].

Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ОКС, ЧКВ или ХКС [1068]

Общие рекомендации по лечению пациентов с ФП и показаниями к антиагрегантной терапии	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ФП, которым может быть предложена терапия НОАК, рекомендуется назначение НОАК ^c , а не АВК в сочетании с антиагрегантной терапией [1079, 1081].	I	A
Пациентам с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) следует рассмотреть назначение ривароксана в дозе 15 мг 1 раз/сут. вместо 20 мг 1 раз/сут. в период лечения 1-2 антиагрегантными препаратами для снижения риска кровотечения [1080].	Ila	B
Пациентам с высоким риском кровотечения (HAS-BLED ≥ 3) следует рассмотреть назначение дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза/сут. вместо 150 мг 2 раза/сут. в период лечения 1-2 антиагрегантными препаратами для снижения риска кровотечения [1079].	Ila	B
Если у пациента имеются показания к приему АВК в сочетании с антиагрегантной терапией, доза АВК должна быть тщательно регулирована с достижением целевого МНО 2,0-2,5 и ВТД $>70\%$ [1094, 1095, 1104, 1105].	Ila	B
Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ОКС		
Пациентам с ФП и ОКС, перенесшим неосложненное ЧКВ, рекомендованы ранняя отмена аспирина (≤ 1 нед.) и продолжение ДАТ с ОАК и ингибитором P2Y ₁₂ (предпочтительно клопидогрел) в течение 12 мес. вне зависимости от типа стента, если риск тромбоза стента ^d низкий или если опасения по поводу развития риска кровотечения ^e преобладают над риском тромбоза стента ^d [1090, 1092-1095].	I	A
Тройную терапию с аспирином, клопидогрелем и ОАК ^f на >1 нед. после ОКС следует рассмотреть у пациентов, у которых риск тромбоза стента ^d преобладает над риском развития кровотечения ^e , с общей продолжительностью (≤ 1 мес.), определяемой в соответствии с оценкой риска, а дальнейший план лечения должен быть четко определен к моменту выписки из стационара.	Ila	C
Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ХКС после ЧКВ		
После неосложненного ЧКВ рекомендована ранняя отмена (≤ 1 нед.) аспирина и продолжение ДАТ с ОАК и клопидогрелем до 6 мес. вне зависимости от типа стента, если риск тромбоза стента ^d низкий или опасения по поводу развития риска кровотечения ^e преобладают над риском тромбоза стента ^d [1076, 1078-1081].	I	A
Тройную терапию с аспирином, клопидогрелем и ОАК ^f >1 нед. следует рассмотреть, если риск тромбоза стента ^d преобладает над риском кровотечения ^e , с общей продолжительностью (≤ 1 мес.), определяемой в соответствии с оценкой риска, а дальнейший план лечения должен быть четко определен к моменту выписки из стационара.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — см. инструкцию к препарату группы НОАК на предмет снижения дозы, или противопоказаний к назначению у пациентов с ХБП, массой тела <60 кг, возрастом $>75-80$ лет, и/или на предмет наличия лекарственных взаимодействий, ^d — риск тромбоза стента включает риск возникновения тромбоза и риск смерти в случае тромбоза стента; оба риска связаны с анатомическими, процедурными и клиническими характеристиками; факторы риска для пациентов с ХКС включают: стентирование левой коронарной артерии или единственной проходимой артерии;

субоптимальное раскрытие стента; длину стента >60 мм; СД; ХБП; бифуркационное стентирование двумя стентами; лечение хронической тотальной окклюзии; предшествующий тромбоз стента на оптимальной антитромботической терапии, ^g — риск кровотечения у пациентов с ФП может быть оценен по шкале HAS-BLED (Раздел 10.1.2) с определенным вниманием к модифицируемым факторам риска; пациенты с высоким риском кровотечения (>3) могут проходить более частое и раннее наблюдение на амбулаторном этапе; риск кровотечения высоко динамичен, при этом полагаться только на модифицируемые факторы риска — менее эффективная стратегия контроля над рисками кровотечения [389], ^t — если в тройной терапии в качестве ОАК применяется дабигатран, режим дозирования в 110 мг 2 раза/сут. может быть применен вместо 150 мг 2 раза/сут., однако данных в пользу этой стратегии недостаточно.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, ДАТ — двойная антитромботическая (антиагрегантная) терапия, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенности к нему, лабильное МНО, возраст >65 лет, употребление алкоголя, прием препаратов, предрасполагающих к кровотечению, P2Y₁₂ — рецептор тромбоцитов.

11.4. Острое нарушение мозгового кровообращения или внутричерепное кровотечение у пациентов с фибрилляцией предсердий

11.4.1. Пациенты с ФП и ишемическим инсультом или ТИА

Лечение инсульта у пациентов с ФП не является задачей настоящих Рекомендаций. У пациентов с ФП и острым нарушением мозгового кровообращения, получающих терапию ОАК, тактика лечения в остром периоде зависит от режима и интенсивности приема антикоагулянтной терапии. Пациентам на терапии АВК с МНО <1,7 может быть проведен тромболизис в соответствии с неврологическими показаниями (если имеется клинически значимый неврологический дефицит в соответствующем временном окне, а ВЧК исключено по данным визуализации головного мозга). У пациентов, принимающих НОАК, измерение активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени (для дабигатрана) или активности анти-фактора Ха (для ингибиторов Ха фактора) предоставит информацию об антикоагуляционном профиле пациента. Если это возможно, следует уточнить время приема последней дозы НОАК (обычно тромболизис считается безопасным у пациентов, у которых последний прием НОАК был >48 ч, при условии нормальной функции почек) [1090].

Если пациент постоянно получает антикоагулянтную терапию, из-за высокого риска геморрагических осложнений не следует проводить тромболизис, а предпочтение следует отдавать эндоваскулярным методам лечения. У пациентов, получающих дабига-

тран, системный тромболизис может быть проведен после введения нейтрализующего препарата — ида-руцизумаба [1091].

Вторичная профилактика инсульта/системной эмболии у пациентов после острого ФП-ассоциированного ишемического инсульта или ТИА включает раннюю профилактику повторного ишемического инсульта в течение 2 нед. после события и долгосрочную профилактику.

В то время как размер и тяжесть инсульта определяют сроки инициации ОАК [1090], практическая значимость такого подхода для оценки пользы раннего лечения может быть ограничена. Отсутствуют надежные данные об оптимальном времени инициации (возобновления) терапии ОАК после инсульта. Исходя из кардиологического подхода, лечение ОАК следует инициировать (возобновлять) как можно раньше, в то время как неврологический подход в большинстве случаев диктует начало лечения в первые 2 нед. Целесообразен мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов по инсульту, кардиологов и пациента.

Пациентам с ФП, поступающим с ишемическим инсультом, несмотря на прием ОАК, требуется оптимизация терапии: если пациент на терапии АВК, необходимо оптимизировать ВТД (в идеале >70%) или перейти на НОАК; если на терапии НОАК — необходимо обеспечить соответствующий режим дозирования и хорошую приверженность терапии. Необоснованное снижение дозы НОАК может быть ассоциировано с высоким риском инсульта/системной эмболии, госпитализации и смерти без ощутимого снижения риска серьезных кровотечений [1107].

Бокс 2. Ишемический инсульт у пациентов с ФП

ФП-ассоциированные ишемические инсульты часто фатальны или приводят к инвалидизации [106] с прогрессирующим риском рецидивирования в течение от 48 ч [1092] до 2 нед. [1092-1095] или трансформацией в кровоизлияние [1096], особенно в первые дни после кардиоэмболического повреждения и острой реканализации [1097, 1098]. Стоит отметить, что ВЧК ассоциировано с высокой смертностью и заболеваемостью по сравнению с рецидивирующим ишемическим инсультом.

Сроки инициации (возобновления) ОАК после ишемического инсульта:

- Ранняя антикоагулянтная терапия после ишемического инсульта может привести к развитию паренхиматозного кровоизлияния с потенциально серьезными клиническими последствиями [1097, 1099]. Использование НФГ, НМГ, гепариноидов или АВК <48 ч после ишемического инсульта ассоциировано с высоким риском симптомного ВЧК без значимого снижения риска рецидива ишемического инсульта [1095].
- Имеются сообщения о том, что 90-дневный риск рецидива ишемического инсульта превышает риск симптомного ВЧК у пациентов с ФП, получающих НОАК 4-14 сут. после острого события [1100-1102] (риск рецидива ишемического инсульта после легкого/умеренного события значительно повышается при позднем назначении НОАК [1101], например, в сроки >14 сут.) [1100]. В небольшом РКИ применение ривароксабана в течение 5 сут. после легкого ишемического инсульта у пациентов с ФП было связано с аналогичной частотой событий по сравнению с АВК [1103].

Поскольку нет результатов высококачественных РКИ по поводу оптимального времени инициации антикоагулянтной терапии после ишемического инсульта, сроки назначения ОАК в раннем послеинсультном периоде основаны на мнении экспертов [505]. В некоторых текущих РКИ (ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) и START (NCT03021928)) изучается ранняя (<1 нед.) и поздняя инициация НОАК у пациентов с ФП-ассоциированным ишемическим инсультом (первичные результаты ожидаются не ранее 2021г).

Долгосрочная вторичная профилактика инсультов:

- Нет данных в пользу того, что добавление аспирина к терапии ОАК или субтерапевтические значения МНО могут улучшить исходы вторичной профилактики инсульта.
- По сравнению с АВК, в метаанализе значимых исследований с изучением роли НОАК у пациентов с ФП было показано, что назначение НОАК ассоциировано с большей эффективностью в отношении вторичной профилактики инсультов и большей безопасностью в отношении ВЧК [1104].
- Соблюдение приверженности ОАК имеет важное значение для эффективной вторичной профилактики инсульта.

Есть некоторые доказательства того, что инсульт может спровоцировать ФП через развитие нейрогенных механизмов [1105, 1106]. Первое исследование показало, что повреждение островка головного мозга увеличивает вероятность выявления ФП после ишемического инсульта и встречается чаще у пациентов с ФП, выявленной после инсульта, чем у пациентов без ФП [1105]. Второе исследование показало, что ФП, выявленная сразу после ишемического инсульта, ассоциируется с низким риском рецидива инсульта [1106].

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВЧК — внутричерепное кровотечение (кровоизлияние), МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НФГ — нефракционированный гепарин, НОАК — не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, РКИ — рандомизированное контролируемое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ELAN — Early versus Late Initiation of Direct Oral Anticoagulants in Post-ischaemic Stroke Patients With AF; OPTIMAS — OPTimal TIMing of Anticoagulation after Stroke; START — Optimal Delay Time to Initiate Anticoagulation After Ischemic Stroke in AF; TIMING — TIMING of Oral Anticoagulant Therapy in Acute Ischemic Stroke With AF.

11.4.2. Криптогенный инсульт/эмболический инсульт без установленного источника

Имеющиеся в настоящее время данные, включая два недавно завершённых РКИ [1108, 1109], не сообщают о пользе рутинного назначения ОАК пациентам с ишемическим инсультом неясной этиологии (криптогенный инсульт) или эмболическим инсультом неустановленного происхождения без документально подтвержденной ФП (дополнительный бокс 4). Следует отметить, подгрупповой анализ этих двух РКИ сообщает о том, что определенные группы пациентов (≥75 лет, с нарушением функции почек [1109] или дилатацией ЛП [1110]) могут получить пользу от лечения ОАК, но требуется больше данных для оптимального применения НОАК у пациентов с криптогенным инсультом. В двух продолжающихся исследованиях изучается роль апиксабана у этой группы пациентов (ATTICUS (Apixaban for treatment of embolic stroke of undetermined source)) [1111] и ARCADIA ((AtRial Cardiopathy and Antithrombotic Drugs In Prevention After Cryptogenic Stroke) (NCT03192215)).

Для выявления ФП у пациентов с криптогенным инсультом необходимо приложить дополнительные усилия (см. также Раздел 8). Шкалы клинического риска, например, шкала C₂HEST (Coronary

artery disease/Chronic obstructive pulmonary disease — ИБС/ХОБЛ (1 балл для каждого), Hypertension — АГ (1 балл), Elderly — пожилой возраст (≥75 лет, 2 балла), Systolic heart failure — систолическая СН (2 балла), Thyroid disease (hyperthyroidism) — заболевание щитовидной железы (гипертиреоз, 1 балл), были предложены в помощь длительному мониторингованию для идентификации пациентов с высоким риском развития ФП [1112].

Рекомендации по поиску ФП у пациентов с криптогенным инсультом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ишемическим инсультом или ТИА без предшествующего анамнеза ФП рекомендуется мониторингирование ЭКГ для выявления ФП в течение первых 24 ч после события и последующее продолжительное мониторингирование ЭКГ в течение ≥72 ч, когда это возможно [1113-1116].	I	B
У отдельных пациентов без предшествующего анамнеза ФП следует рассмотреть дополнительное мониторингирование ЭКГ с использованием неинвазивных ЭКГ-мониторов или имплантируемых кардиомониторов [1112].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

11.4.3. Пациенты, перенесшие инсульт, без анамнеза ФП

Выявление ранее неизвестной ФП после инсульта имеет важное значение для вторичной профилактики. В нескольких РКИ была показана эффективность мониторингирования ЭКГ с целью выявления ФП после перенесенного инсульта, при этом количество больных, нуждающихся в выявлении ФП, составляет 8–14 [1117, 1118].

Более длительный и тщательный мониторинг с использованием более сложных систем может улучшить выявление ФП. В метаанализе 50 исследований [1118] с изучением пациентов, перенесших инсульт, доля пациентов с выявленной после инсульта ФП с помощью ЭКГ контроля в палатах неотложной терапии составила 7,7%, с использованием серий ЭКГ, длительным мониторингированием ЭКГ/кардиотелеметрией и холтеровским мониторингированием в стационаре — 5,1%, с использованием амбулаторного холтеровского мониторингирования — 10,7%, с использованием мобильной телеметрии и наружных и имплантируемых петлевых регистраторов

после выписки — 16,9%. Общая частота выявленной после инсульта ФП с помощью различных методов кардиомониторирования составила 23,7% [1118].

Пациентам с ишемическим инсультом/ТИА рекомендуется краткосрочная регистрация ЭКГ с последующим длительным мониторингированием ЭКГ как минимум в течение 72 ч, а также, в случае криптогенного инсульта, следует рассмотреть многоуровневое длительное ЭКГ-мониторирование [1113] и имплантацию внутрисердечных мониторов [1114, 1119]. ЭКГ-мониторирование после перенесенного инсульта, вероятно, является экономически целесообразным [1120, 1121], однако РКИ не имели достаточной мощности для оценки влияния длительного мониторингирования ЭКГ и последующего назначения ОАК на риск развития инсульта и смерти у пациентов с выявленной ФП.

11.4.4. Ведение пациентов с ФП после ВЧК

Так как ВЧК является наиболее грозным, чаще летальным, осложнением антикоагулянтной и ангиагрегантной терапии, имеются сомнения в отноше-

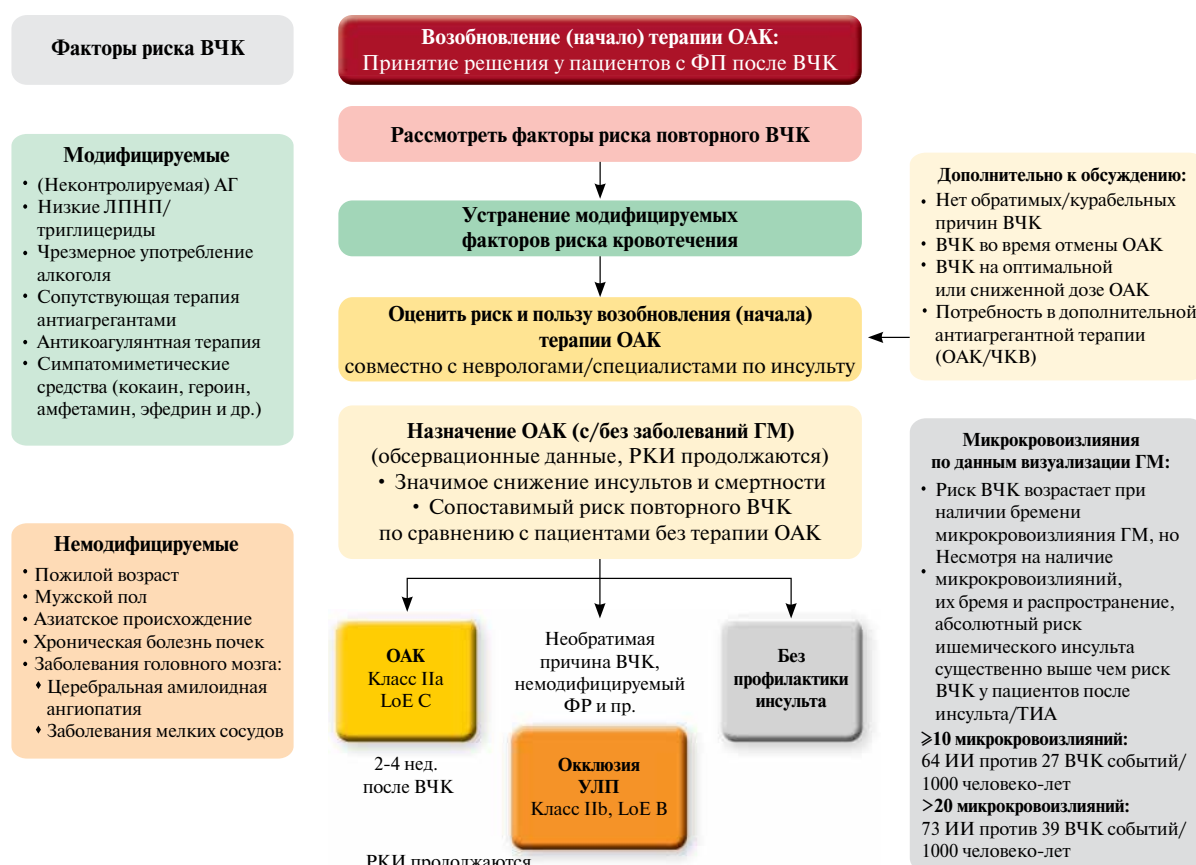


Рис. 21. Инициация (возобновление) терапии после перенесенного внутричерепного кровотечения.

Примечание: объединенный анализ данных отдельных групп пациентов в когортных исследованиях (20322 пациентов; 38 когорт; >35225 пациенто-лет) показал, что хоть и наличие микрокровоизлияний ГМ могут дать информацию о риске ВЧК у пациентов с недавним ишемическим инсультом/ТИА получавших антитромботическую терапию, абсолютный риск ишемического инсульта существенно выше чем ВЧК, независимо от наличия, бремени или локализации кровоизлияний ГМ [505, 1123].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ВЧК — внутричерепное кровотечение, ГМ — головной мозг, ИИ — ишемический инсульт, ОАК — пероральный антикоагулянт, ОКС — острый коронарный синдром, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, LoE — уровень доказательности.

нии назначения (возобновления) терапии ОАК у пациентов с ФП, выживших после ВЧК, несмотря на высокий риск развития ФП-ассоциированного ишемического инсульта. Пациенты с недавно перенесенным ВЧК исключаются из РКИ по профилактике инсульта при ФП, но имеются обсервационные данные, подтверждающие, что назначение (возобновление) терапии ОАК может принести пользу пациентам с ФП в зависимости от причины ВЧК и с учетом данных КТ и МРТ головного мозга (дополнительный бокс 5).

Решение о возобновлении (начале) терапии ОАК у пациентов с ФП и ВЧК требует мультидисциплинарного подхода с участием кардиологов, специалистов по инсульту, нейрохирургов, а также самого пациента, его семьи/лица, осуществляющего уход. После острого спонтанного ВЧК (эпидуральное, субдуральное, субарахноидальное или внутримозговое кровоизлияние) терапию ОАК можно рассмотреть после тщательной оценки риска и пользы, в этом также могут помочь данные визуализации головного мозга. Риск повторно-

го ВЧК может возрасти при наличии специфических факторов риска, приведенных на рисунке 21. Следует отметить, что риск ОАК-ассоциированных ВЧК высок в азиатской популяции [1122].

По сравнению с АВК применение НОАК у пациентов без предшествующего анамнеза ВЧК ассоциировано с уменьшением риска развития ВЧК на 50% [423], тогда как масштаб и прогноз ОАК-ассоциированных ВЧК аналогичен у пациентов на терапии НОАК и АВК [1124]. Следовательно, НОАК предпочтительней назначать пациентам с ФП, выжившим после ВЧК несмотря на то, что нет РКИ, поддерживающих данную рекомендацию.

Оптимальное время начала антикоагулянтной терапии после ВЧК неизвестно, но его следует отложить до окончания острого периода, вероятно, как минимум на 4 нед. У пациентов с ФП и высоким риском повторного ВЧК может быть рассмотрено закрытие УЛП. Текущие РКИ с НОАК и окклюзией УЛП могут помочь в принятии решения в будущем.

Рекомендации по вторичной профилактике пациентов с ФП после перенесенного ишемического инсульта	Класс ^a	Уровень ^b
Длительная вторичная профилактика инсульта с применением ОАК при отсутствии строгих противопоказаний к терапии рекомендована пациентам с ФП и перенесенным ишемическим инсультом или ТИА, при этом предпочтительней назначение НОАК, а не АВК у пациентов, которым может быть проведена терапия НОАК [1125-1130].	I	A
Пациентам с ишемическим инсультом не рекомендуется проводить очень раннюю (<48 ч) антикоагулянтную терапию НФГ, НМГ или АВК [1095].	III	B
Рекомендации по профилактике инсульта у пациентов с ФП после ВЧК		
Пациентам с ФП и высоким риском ишемического инсульта начало (возобновление) терапии ОАК (предпочтительней НОАК вместо АВК) следует рассмотреть совместно с неврологами/специалистами по инсульту после:	IIa	C
• Травма-ассоциированного ВЧК, • Острого спонтанного ВЧК (субдурального, субарахноидального или внутримозгового кровоизлияния) после тщательной оценки риска и пользы ^c .		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — наиболее благоприятный эффект достигается при глубоком ВЧК или без наличия амилоидной ангиопатии и микрокровоизлияний по данным нейровизуализации.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ВЧК — внутримозговое кровоизлияние (кровоизлияние), НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — не-витамины К-зависимые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — пероральные антикоагулянты, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий.

11.5. Активное кровотечение на антикоагулянтной терапии: тактика ведения и антидоты

Тактика ведения пациентов с активным кровотечением на терапии ОАК продемонстрирована на рисунке 22. Общая оценка должна включать выявление локализации кровотечения, оценку тяжести кровотечения и время приема последней дозы ОАК. Сопутствующая антитромботическая терапия и другие факторы риска, влияющие на риск кровотечения (употребление алкоголя, функция почек) должны быть изучены. Лабораторные тесты, такие как МНО в случае приема АВК могут быть полезны для диагностики. Более специфические тесты коагуляционного профиля на терапии НОАК включают разбавленное тромбиновое время, экариновое время свертывания, или хромогенный анализ экарина для дабигатрана, и хромогенный анти-фактор Ха для ривароксана, аликсана и эдоксана

[1131]. Однако эти тесты или оценка активности НОАК в плазме крови не всегда доступны в клинической практике и чаще не нужны для купирования кровотечения [1132]. Обзор антидотов НОАК представлен в дополнительной таблице 13 и на дополнительном рисунке 6.

Примечательно, что время последнего приема препарата в сочетании с оценкой функции почек, гемоглобина, гематокрита и тромбоцитов позволяет в большинстве случаев принимать правильные клинические решения.

Для достижения гемостаза при незначительных кровотечениях следует прибегнуть к вспомогательным мерам (механическая компрессия, малая хирургия). Отмена АВК не ассоциирована с быстрым снижением антикоагулянтного эффекта, в то время как на терапии НОАК гемостаза можно достигнуть в течение 12-24 ч после пропуска дозы ввиду их короткого времени полувыведения.

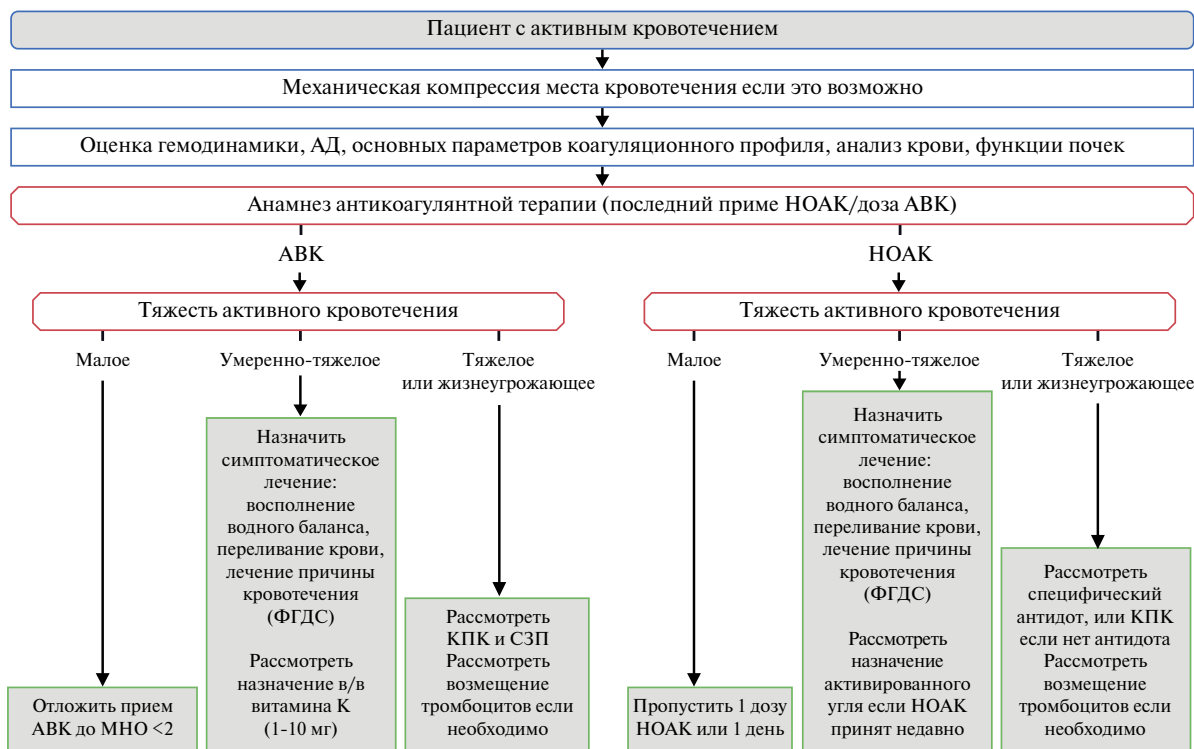


Рис. 22. Тактика ведения активного кровотечения у пациентов получающих антикоагулянтную терапию (учреждения должны иметь согласованную тактику ведения) [143].

Сокращения: АВК — антагонист витамина К, АД — артериальное давление, КПК — концентрат протромбинового комплекса, МНО — международное нормализованное отношение, НОАК — витамин К-независимый пероральный антикоагулянт, СЗП — свежемороженая плазма, ФГДС — фиброгастродуоденоскопия.

Для лечения умеренных кровотечений может потребоваться переливание крови и восполнение водного баланса. Если крайний прием НОАК был за 2-4 ч до кровотечения, прием активированного угля и/или промывание желудка могут снизить дальнейший эффект антикоагулянтной терапии. Отдельные специфические диагностические и лечебные вмешательства с целью выявления причин кровотечения (например, гастроскопия) должны быть выполнены незамедлительно. Диализ может быть эффективен с целью снижения концентрации дабигатрана и может быть ассоциирован с уменьшением длительности и/или тяжести кровотечения [1133].

Тяжелое или жизнеугрожающее кровотечение требует немедленного купирования антитромботического эффекта ОАК. В случае приема АВК введение свежемороженой плазмы восстанавливает коагуляционный профиль быстрее, чем витамин К, но концентрат протромбинового комплекса обеспечивает еще более быстрый эффект [1134] и поэтому является терапией первой линии [1135]. Для НОАК есть специфические антидоты: идаруцизумаб (для дабигатрана) и андексанет альфа (для ингибиторов Ха фактора), которые эффективно блокируют антикоагулянтную активность НОАК и восстанавливают физиологический гемостаз [1136, 1137]. Однако применение антидотов ассоциировано с последующим отказом от возобновления терапии ОАК и увеличением частоты

тромботических событий. Эти препараты могут быть эффективны при тяжелых жизнеугрожающих кровотечениях и экстренных хирургических вмешательствах, и их использование редко требуется в ежедневной клинической практике. Цирапарантаг — исследуемый синтетический препарат, который связывается и ингибирует действие прямых ингибиторов Ха фактора, дабигатрана и гепарина. Четырехфакторный концентрат протромбинового комплекса может быть использован в качестве альтернативы для купирования антикоагулянтного эффекта ривароксабана, апиксабана и эдоксабана, несмотря на то что недостаточно научных данных по применению этого препарата, и они основаны на исследованиях на здоровых добровольцах [1138, 1140].

Рекомендации по ведению пациентов с активным кровотечением

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ФП и активным тяжелым кровотечением рекомендовано: • Отменить ОАК до тех пор, пока причина кровотечения не будет установлена и активное кровотечение не будет купировано, и • Немедленное выполнение специфических диагностических и лечебных вмешательств с целью выявления источника кровотечения и устранения причины.	I	C

Следует рассмотреть введение четырехфакторного концентрата протромбинового комплекса пациентам с ФП и тяжелым кровотечением на терапии АВК.

Ila

C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

11.6. Фибрилляция предсердий и сердечная недостаточность

ФП и СН взаимно усиливают друг друга и часто сосуществуют (см. также Разделы 4.2 и 5.3), СН также является фактором риска тромбоэмболических событий у пациентов с ФП. Эффективность и безопасность НОАК не различаются у пациентов с ФП и СН и без нее [1141, 1142].

Ведение пациентов с ФП и СН является сложной задачей (Раздел 10.2). Оптимальная целевая ЧСС у пациентов с ФП и СН остается неизученной, при этом обычно рекомендуется придерживаться частоты сокращений желудочков на уровне <100–110 уд./мин [1143–1145]. Стратегии фармакологического контроля частоты разные у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и СНнФВ. Назначение бета-блокаторов, дилтиазема, верапамила и дигоксина приемлемо у пациентов с СНсФВ. Амиодарон с целью контроля частоты можно назначать пациентам как с СНнФВ, так и с СНсФВ, но только в остром периоде. Абляцию АВ узла с постоянной электрокардиостимуляцией можно рассмотреть для контроля частоты в тех случаях, когда медикаментозная терапия оказывается неэффективной (Раздел 10.2.1). Однако в обсервационных исследованиях стратегия контроля ритма показала низкую частоту годичной смертности от всех причин по сравнению со стратегией контроля частоты у пожилых (>65 лет) пациентов с СНсФВ [1146].

Нестабильная гемодинамика или ухудшение течения СН может потребовать экстренной или незамедлительной электрической кардиоверсии ФП, в то время как фармакологическую кардиоверсию в/в амиодароном можно применять, если конкретная клиническая ситуация позволяет выполнить отсроченную кардиоверсию (Раздел 10.2.2.2.2). Катетерная абляция ФП показала уменьшение симптомов, улучшение переносимости физических нагрузок, КЖ и ФВЛЖ у пациентов с ФП и СН [661], а результаты недавнего РКИ CASTLE-AF продемонстрировали снижение смертности от всех причин и госпитализаций по поводу СН после катетерной абляции ФП у пациентов с СНнФВ [657] (Раздел 10.2.2.3).

Всем пациентам с СН и ФП следует назначать оптимальную медикаментозную терапию СН [1145]. Преимущество терапии бета-блокаторами в снижении смертности у пациентов с ФП и СНнФВ ставится под сомнение в некоторых метаанализах [491], од-

нако это не обобщенное мнение, особенно учитывая результаты реальных клинических данных, где применение бета-блокаторов приводило к улучшению прогноза [1147, 1148].

11.7. Фибрилляция предсердий и заболевания клапанов сердца

КПС — независимый фактор риска развития ФП [1149], и более одной трети пациентов с ФП имеют те или иные формы КПС [512].

Среди пациентов с тяжелыми КПС, включая тех, кому выполнено хирургическое и транскатетерное вмешательство на аортальном или митральном клапанах, наличие ФП ассоциировано с наименее благоприятными клиническими исходами [1150–1155]. По сравнению с пациентами с ФП без КПС, риск тромбоэмболических событий и инсульта выше у пациентов с ФП и КПС, за исключением пациентов с митральным стенозом и механическими протезами клапанов, в основном за счет пожилого возраста и сопутствующих заболеваний [1156, 1157]. Доказано, что пациенты с умеренным и тяжелым митральным стенозом и механическими протезами клапанов сердца должны получать постоянную антикоагулянтную терапию АВК [1158], однако нет данных, подтверждающих наибольшую эффективность той или иной терапии ОАК у пациентов с другими КПС, включая стеноз/недостаточность аортального клапана, недостаточность митрального клапана, биопротезы клапанов, пластику клапанов [1156, 1159]. В метаанализе четырех важных РКИ, сравнивающих НОАК с АВК, эффективность НОАК по сравнению с АВК в отношении риска развития инсульта/системной эмболии и кровотечения у пациентов с КПС (кроме пациентов с митральным стенозом и механическими клапанами) соответствовала таковой в РКИ [1160]. В наблюдательных исследованиях НОАК были ассоциированы с лучшим прогнозом, снижением риска развития ишемического инсульта и серьезных кровотечений по сравнению с варфарином у пациентов с ФП и митральным стенозом [1161].

Недавно была введена функциональная классификация КПС в отношении использования ОАК: пациенты с умеренно тяжелым стенозом или ревматическим митральным стенозом относятся к типу 1, а остальные пациенты с КПС — к типу 2 [148, 1157, 1162]. Имеются пробелы в доказательной базе в отношении использования НОАК у пациентов с ФП и ревматическим поражением митрального клапана и в течение 3 мес. после хирургической или транскатетерной имплантации биопротезов, а наблюдательные исследования, изучающие использование НОАК после транскатетерной имплантации аортального клапана, имеют противоречивые результаты [1163]. РКИ с участием пациентов без ФП, сравнивающее ривароксабан 10 мг/сут. с аспиринотерапией после транс-

катетерной имплантации аортального клапана, было досрочно приостановлено ввиду высокого риска смерти или тромбоэмболических осложнений и кровотечения в группе ривароксабана [1164].

**Рекомендации
по ведению пациентов с ФП и КПС**

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
НОАК противопоказаны пациентам с механическими клапанами [1165].	III	B
Не рекомендуется назначение НОАК пациентам с ФП и умеренно тяжелым митральным стенозом.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КПС — клапанные пороки сердца, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

11.8. Фибрилляция предсердий и хроническая болезнь почек

Вне зависимости от наличия ФП, ХБП является состоянием как с тромбогенным, так и с геморрагическим потенциалом (дополнительный рисунок 7) [1166–1168], а ФП может способствовать прогрессированию ХБП. У 15–20% пациентов с ХБП встречается ФП [1169], при этом последняя увеличивает показатели смертности [1170], а ХБП встречается у 40–50% пациентов с ФП [1171]. У пациентов с ФП функция почек может страдать со временем [1172], и повышение КлКр является более надежным независимым предиктором ишемического инсульта/системной тромбоэмболии и кровотечения, чем сама почечная недостаточность [1172]. В РКИ с изучением ОАК для профилактики инсульта при ФП, функция почек оценивалась по формуле Кокрофта-Гаулта, а минимальное пороговое значение КлКр, при котором корректировалась доза НОАК, составляло <50 мл/мин.

У пациентов с легкой и умеренной ХБП (КлКр 30–49 мл/мин) безопасность и эффективность НОАК по сравнению с варфарином соответствовала таковой у пациентов без ХБП в значимых исследованиях НОАК [1173–1176], следовательно, выбор ОАК и оценка риска инсульта у пациентов с ХБП может быть такой же, как и у пациентов без ХБП.

Недостаточно данных РКИ о пациентах с КлКр 15–29 мл/мин для оценки эффективности варфарина или НОАК. Эти пациенты в основном соответствуют критериям невключения в РКИ. Данных в отношении пользы ОАК у пациентов с терминальной ХБП с КлКр ≤15 мл/мин или на диализе еще меньше, имеющиеся данные в некоторой степени противоречивы. Результаты наблюдательных исследований ставят под сомнение пользу ОАК у этой группы пациентов, а РКИ не проводились. Данные наблюдательных исследований говорят о возможном снижении риска

кровотечения у пациентов с терминальной ХБП, принимающих НОАК, по сравнению с АВК [435, 1177], но, как было показано в недавнем систематическом обзоре [1178], нет надежных данных в отношении снижения тромбоэмболических событий как при применении НОАК, так и при АВК. Следует отметить, что НОАК не одобрены в Европе для пациентов с КлКр ≤15 мл/мин и для пациентов на диализе.

В нескольких РКИ в настоящее время оценивается эффект ОАК и сравниваются НОАК с АВК у пациентов с терминальной ХБП (NCT02933697, NCT03987711). Исследование RENAL-AF, сравнивающее апиксабан с варфарином у пациентов с ФП на гемодиализе, было досрочно прекращено из-за получения малоубедительных данных в отношении риска развития инсульта и кровотечения [1179]. Нет также РКИ с участием пациентов с ФП, получающих ОАК после трансплантации почек. Назначение и коррекция дозы НОАК должны проводиться в соответствии с расчетом скорости клубочковой фильтрации трансплантированной почки, а также должны учитываться потенциальные взаимодействия лекарственных средств. Следует уделять особое внимание режиму дозирования НОАК у пациентов с ХБП (дополнительная таблица 9).

11.9. Фибрилляция предсердий и заболевания периферических артерий

У пациентов с ФП часто встречается атеросклероз периферических артерий. С включением в определение заболеваний периферических артерий (ЗПА) асимптомного снижения лодыжечно-плечевого индекса ≤0,9 распространенность заболеваний сосудов значительно увеличилась [1180]. В систематическом обзоре и метаанализе наличие ЗПА значимо коррелировало с 1,3–2,5-кратным увеличением риска инсульта [347]. Сложная бляшка в нисходящей аорте, выявленная на ЧПЭхоКГ, также является фактором риска инсульта (Раздел 10.1.1).

У пациентов с асимптомным ЗПА риск сердечно-сосудистых событий прогрессирует с увеличением бремени сосудистого заболевания [470]. Поэтому пациенты с ЗПА должны быть обследованы на предмет наличия у них ФП. Пациентам с ФП и ЗПА следует назначить ОАК, если нет противопоказаний. Пациентам со стабильным сосудистым заболеванием (условно определенным как отсутствие сосудистых событий в течение 12 мес.) следует назначить только ОАК (Раздел 11.3), т.к. одновременное назначение ОАК с антиагрегантами не снижает риск инсульта и других сердечно-сосудистых событий, но может увеличить частоту серьезных кровотечений, в т.ч. ВЧК.

Принципы контроля частоты и ритма обсуждаются в Разделе 10.2 и могут быть применены также

и к пациентам с ФП и ЗПА. Терапия бета-блокаторами может усугубить симптомы ЗПА, поэтому у этой группы пациентов для контроля частоты НДБКК представляются более подходящим выбором.

11.10. Фибрилляция предсердий и эндокринные заболевания

Электролитный дисбаланс и измененный уровень глюкозы и/или гормонов при заболеваниях щитовидной железы, акромегалии, феохромоцитоме, заболеваниях коркового вещества надпочечников, паращитовидной железы или дисфункции поджелудочной железы, включая СД, могут способствовать развитию ФП. Данные по тактике ведения пациентов с ФП в этом случае ограничены [3]. СД обсуждается в Разделе 10.3.2.4. Профилактика инсульта должна соответствовать тем же принципам, что и у остальных пациентов с ФП с оценкой риска при помощи шкалы CHA₂DS₂-VASc [3, 1181]. У пациентов с ФП и гипертиреозом часто при достижении эутиреоза возникает спонтанная конверсия ФП [1182]. Отмена амиодарона обязательна при тиреотоксикозе. Катетерная абляция ФП должна проводиться при стабильном уровне электролитов и метаболического состояния и не должна выполняться при активном гипертиреозе.

11.11. Фибрилляция предсердий и заболевания желудочно-кишечного тракта

В то время как поражение желудочно-кишечного тракта может привести к кровотечению на антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, такие желудочно-кишечные заболевания, как воспалительные заболевания кишечника, увеличивают риск развития ФП и инсульта [1183]. Желудочно-кишечное кровотечение — хорошо известное осложнение антикоагулянтной терапии. В целом применение НОАК ассоциировано с высоким риском желудочно-кишечных кровотечений [1184, 1185], но у пациентов, получающих апиксабан или дабигатран в дозе 110 мг риск соответствует таковому при приеме варфарина [419, 421]. В 50% случаев больших желудочно-кишечных кровотечений обнаруживаются кровоточащие эрозии [1186]. После остановки кровотечения терапию ОАК следует возобновить, т.к. эта стратегия ассоциирована со снижением риска тромбоэмболических событий и смерти [1187].

Пациенты, получающие дабигатран, имеют симптомы диспепсии (~11% в исследовании RE-LY, 2% пациентов отменяют препарат ввиду развития желудочно-кишечных симптомов) [419]. Прием дабигатрана после приема пищи и/или с ингибиторами протонной помпы улучшает симптомы [1188].

Ведение пациентов с заболеванием печени является сложной задачей, учитывая высокий риск кровотечения (ассоциированный со снижением синте-

тической функции печени в запущенных случаях, тромбоцитопенией и варикозным расширением вен желудочно-кишечного тракта) и ишемических событий [1189, 1190]. Пациенты с дисфункцией печени обычно исключаются из РКИ [1191], особенно если у них имеются аномальные результаты теста на свертываемость крови, поскольку у таких пациентов может быть более высокий риск кровотечения на терапии АВК по сравнению с НОАК. Несмотря на отсутствие убедительных данных, результаты обсервационных исследований не вызвали опасений в отношении назначения НОАК пациентам с запущенными заболеваниями печени [1192]. В недавнем исследовании пациенты с ФП и фиброзом печени, получающие НОАК, продемонстрировали невысокий риск кровотечения по сравнению с пациентами, принимающими АВК [470]. Другие обнадеживающие данные по применению НОАК были получены из крупнокортного национального исследования [472]. Некоторым пациентам при отсутствии данных о поражении печени антикоагулянтную терапию можно начать с назначения НОАК, у пациентов с циррозом печени необходимость снижения риска ишемического инсульта может превышать риск кровотечения [471]. Назначение НОАК противопоказано пациентам с дисфункцией печени по шкале Чайлд-Тюркотта-Пью С, а ривароксабан не рекомендован пациентам с Чайлд-Тюркотта-Пью В и С [1193].

11.12. Фибрилляция предсердий и гематологические заболевания

Анемия является независимым предиктором ОАК-ассоциированных кровотечений [393, 402]. В популяции пациентов с ФП анемия была ассоциирована с большим риском кровотечения и низким ВТД, тогда как применение ОАК у пациентов с ФП и умеренной или тяжелой анемией было ассоциировано с большим количеством тяжелых кровотечений без снижения риска тромбоэмболических событий [1194]. Тромбоцитопения также ассоциирована с повышенным риском кровотечения. До и во время приема антикоагулянтной терапии пациенты должны быть обследованы на предмет анемии и тромбоцитопении, а при выявлении этих состояний необходимо назначение соответствующего лечения. Принятие решения по применению ОАК у пациентов с тромбоцитами <100/мкл требует мультидисциплинарного подхода с участием гематологов и включает сбалансированную оценку тромбоэмболических и геморрагических рисков, устранение модифицируемых факторов риска кровотечения. Некоторые химиотерапевтические препараты повышают риск возникновения ФП (например, ибрутиниб, мелфалан, антрациклины) [1195-1197] или ухудшают функции тромбоцитов, увеличивая риск кровотечения (например, ибрутиниб) [1198, 1199].

11.13. Пациенты пожилого и старческого возраста с фибрилляцией предсердий

Возникновение ФП прогрессивно увеличивается с возрастом [67, 1200-1206], и возраст является независимым фактором риска нежелательных явлений у пациентов с ФП [372, 1200, 1207, 1208]. Пожилые пациенты реже получают ОАК [1209-1216], несмотря на достаточное количество данных в пользу приема ОАК у этой группы пациентов. Старческая астения, сопутствующие заболевания и высокий риск падений [1217-1219] не перевешивают пользу от ОАК с учетом небольшого абсолютного риска развития кровотечения у пожилых пациентов на антикоагулянтной терапии [339, 390, 391, 1220-1223]. Данные РКИ [441, 1224], метаанализов [423, 1225] и других крупных регистров [339, 433, 1209, 1226] поддерживают назначение ОАК пожилым пациентам. Антиагреганты не более эффективны и безопасны, чем варфарин, и могут быть даже пагубны [433], тогда как НОАК имеют лучший показатель отношения пользы и риска по сравнению с варфарином [423, 433, 441, 1035, 1225, 1227-1236]. Назначение сниженной дозы ОАК менее эффективно для профилактики нежелательных явлений ФП [1107, 1211, 1237, 1238].

Контроль частоты традиционно является предпочтительной стратегией, однако данных, подтверждающих выбор стратегии контроля ритма или частоты у пожилых пациентов, недостаточно [1239-1242]. Ограниченные данные по другим методам лечения ФП позволяют применять все возможные варианты контроля ритма и частоты, включая кардиоверсию, имплантацию постоянного кардиостимулятора и катетерную абляцию ФП без каких-либо ограничений по возрасту. Катетерная абляция может быть эффективной и безопасной опцией лечения некоторых пожилых пациентов с результатами, сопоставимыми с результатами лечения молодых пациентов [1243-1255], и приемлемой частотой осложнений [1243, 1245-1247, 1249-1260]. Тем не менее, в некоторых исследованиях возраст оказался предиктором осложнений катетерной абляции ФП [1261-1263], и исследования с длительным наблюдением подтверждают возраст-ассоциированное увеличение риска рецидива ФП/ТП, смертности и больших сердечно-сосудистых событий при многофакторном анализе [1257].

11.14. Пациенты с когнитивными нарушениями/деменцией

Данные в отношении эффективной профилактики когнитивных нарушений у пациентов с ФП получены в основном из наблюдательных исследований и подтверждают, что ОАК могут играть защитную роль у пациентов с ФП и рисками развития инсульта в отношении не только профилактики инсульта, но и когнитивных отклонений [1264]. Качество антикоагулянтной терапии АВК (т.е. ВТД) может играть дополнитель-

ную роль: низкое ВТД и субтерапевтические значения МНО могут быть ассоциированы с высоким риском деменции [1265, 1266]. В некоторых [1267, 1268], но не во всех исследованиях [1269] сообщается, что терапия НОАК может быть эффективней АВК для профилактики когнитивных нарушений. Недавние наблюдательные исследования подтверждают защитный эффект ОАК также у пациентов с низким риском ФП, которым не нужна профилактика инсульта [1270]. В настоящее время продолжаются несколько РКИ, в которых одной из конечных точек является оценка когнитивной функции, результаты позволят понять роль антикоагулянтной терапии (НОАК и АВК) в отношении профилактики когнитивных нарушений у пациентов с ФП [86].

С другой стороны, когнитивные нарушения могут влиять на приверженность к терапии [1271, 1272], что отражается на исходах ФП. После катетерной абляции по данным МРТ выявляются бессимптомные поражения головного мозга, однако по данным исследования AXAFA-AF NET 5 эти изменения не привели к нарушению когнитивных функций, хотя работа была недостаточной мощности [880].

11.15. Фибрилляция предсердий и врожденные пороки сердца

Выживаемость пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС) со временем увеличивается, но данные по ведению таких пациентов с ФП отсутствуют или получены в основном из наблюдательных исследований и/или экстраполированы из крупных клинических исследований.

Всем пациентам с ФП, ТП или предсердными реинтри-тахикардиями и ВПС после хирургической коррекции пороков, операции Фонтена, при наличии системного правого желудочка и цианоза рекомендована терапия ОАК [1273]. У остальных пациентов с ФП и другими ВПС следует соблюдать общую стратегию и стратификацию риска по назначению ОАК. Стоит отметить, что НОАК противопоказаны пациентам с механическими протезами клапанов сердца [1165], но кажутся безопасными у пациентов с биологическими протезами клапанов [1274, 1275].

Для контроля ЧСС могут назначаться бета-блокаторы, верапамил, дилтиазем и сердечные гликозиды. Следует соблюдать осторожность при приеме препаратов, чтобы избежать брадикардии и гипотензии. Стратегии контроля ритма (например, амиодароном) могут быть эффективными. У пациентов после операции Фонтена блокаторы натриевых каналов подавляют ~50% предсердных тахикардий, однако возможен проаритмический эффект. При планировании кардиоверсии можно рассмотреть назначение антикоагулянтной терапии на 3 нед. и выполнение ЧПЭхоКГ, т.к. у пациентов с ВПС и предсердными тахикардиями часто встречаются тромбы в полостях сердца [1276, 1277].

Закрытие дефектов межпредсердной перегородки можно рассмотреть у пациентов в возрасте до 40 лет с целью снижения риска развития ФП или ТП [1278]. Пациенты, перенесшие инсульт, которым было выполнено закрытие открытого овального окна, могут иметь высокий риск развития ФП [1279], но пациентам с открытым овальным окном и ФП не рекомендовано закрытие дефекта с целью профилактики инсульта, а терапию ОАК следует назначить на основании традиционной оценки риска развития инсульта. У пациентов с анамнезом ФП хирургическое лечение ФП или катетерную абляцию следует рассмотреть одновременно с закрытием дефекта [1280-1282]. Катетерная абляция поздних предсердных аритмий может быть более эффективной после хирургического закрытия дефекта межпредсердной перегородки [1283].

Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ВПС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
- Назначение пероральной антикоагулянтной терапии следует рассмотреть у всех взрослых пациентов с анамнезом ФП, ТП или предсердных реентри-тахикардий после хирургической коррекции ВПС, операции Фонтена, при наличии системного правого желудочка и цианоза [1273]. - У пациентов с ФП и другими ВПС антикоагулянтную терапию следует рассмотреть при наличии ≥ 1 факторов риска инсульта, не связанных с полом [1273].	Ila	C
Хирургическое лечение ФП следует рассмотреть пациентам: - Которым требуется хирургическое закрытие дефекта межпредсердной перегородки и у которых есть симптомная предсердная аритмия (абляцию следует проводить одновременно с хирургическим закрытием дефекта) [1280-1282]. - Операцию "лабиринт" следует рассмотреть у пациентов с симптомной ФП и показаниями к коррекции ВПС. Хирургическое лечение следует проводить в центрах экспертного уровня [1280-1282].	Ila	C
Катетерную абляцию предсердных аритмий, ассоциированных с ВПС, можно рассмотреть к выполнению в центрах экспертного уровня [1283].	IIb	C
У пациентов с ВПС ЧПЭхоКГ может быть выполнена наряду с антикоагулянтной терапией 3 нед. до кардиоверсии [1292, 1293].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВПС — врожденные пороки сердца, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

11.16. Фибрилляция предсердий при наследственных кардиомиопатиях и первичных аритмических синдромах

Описана высокая частота встречаемости и распространенности ФП у пациентов с врожденными кардиомиопатиями и первичными аритмическими

синдромами [1284-1318]. Иногда ФП сосуществует или является единственным клиническим проявлением [1319-1323], часто ассоциирована с нежелательными явлениями [1292, 1299, 1301, 1307, 1308, 1310, 1324-1329] и имеет важные клинические последствия:

- Назначение ААП является сложной задачей. При врожденном синдроме удлинённого интервала QT многие препараты противопоказаны из-за повышенного риска удлинения QT и развития полиморфной желудочковой пируэтной тахикардии torsades de pointes (<http://www.crediblemeds.org/>). Пациентам с синдромом Бругада противопоказаны ААП I класса (<http://www.brugadadrugs.org/>). Из-за высокого риска развития побочных эффектов при приеме амиодарона в долгосрочной перспективе его назначение проблематично у молодых пациентов.

- У пациентов с имплантированным кардиовертер-дефибриллятором ФП является частой причиной необоснованных шоков [1307, 1311, 1330-1333]. Программирование одной зоны фибрилляции желудочков с высокой частотой ≥ 210 -220 уд./мин с более продолжительным временем детекции является безопасным [1295, 1296, 1334] и рекомендовано пациентам без документированных эпизодов медленных мономорфных желудочковых тахикардий. Имплантацию предсердного электрода можно рассмотреть пациентам со значимой брадикардией на терапии бета-блокаторами.

В дополнительной таблице 14 обобщены основные клинические показатели ФП у пациентов с наследственными кардиомиопатиями.

У пациентов с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта и ФП из-за риска развития быстрого желудочкового ответа на фоне проведения предсердной активности на желудочки через дополнительные пути проведения высок риск фибрилляции желудочков и внезапной смерти [1335, 1336]. Электрическая кардиоверсия должна быть в легкой доступности на случай развития нестабильности гемодинамики у пациентов с ФП и синдромом предвозбуждения, а назначения АВ замедляющих лекарственных средств (верапамил, бета-блокаторы, дигоксин) следует избегать [1337, 1338]. Фармакологическая кардиоверсия может быть выполнена ибутилидом [1339], тогда как ААП Ia (прокаинамид) и Ic (пропафенон, флекаинид) классов следует использовать с соблюдением мер предосторожности ввиду их эффекта на АВ узел [1340-1343]. Амиодарон может быть небезопасен в лечении пациентов с ФП и синдромом предвозбуждения, т.к. может способствовать улучшению проводящих свойств дополнительного пути проведения [1343].

11.17. Фибрилляция предсердий во время беременности

ФП — одна из самых частых аритмий, встречающихся во время беременности [1344], особенно

у женщин с ВПС [1345, 1346], у старородящих [1344, 1347, 1348], и ассоциирована с высоким риском смерти [1344]. Быстрое проведение по АВ узлу может иметь серьезные гемодинамические последствия для матери и плода.

Беременность ассоциирована с гиперкоагуляцией и повышенным риском тромбоэмболических осложнений. Учитывая отсутствие специфических данных, оценку риска ишемических событий беременным женщинам следует проводить по тем же принципам, что и небеременным [1349]. Подробные практические рекомендации (режим приема пероральных и парентеральных антикоагулянтов в зависимости от триместра беременности; применение низких и больших доз АВК во время второго и третьего триместра; время приема низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и нефракционированного гепарина (НФГ) по отношению к родам; контроль терапевтического эффекта) приведены в соответствующих Рекомендациях ЕОК по ведению беременных [1349]. Немедленная антикоагулянтная терапия необходима при значимом митральном стенозе с использованием НМГ в терапевтической дозе в первом и третьем триместрах и АВК с обычным целевым МНО или НМГ во втором триместре. Назначение НОАК противопоказано во время беременности. Большинству женщин следует рекомендовать роды через естественные родовые пути, но они противопоказаны пациенткам на терапии АВК ввиду наличия риска ВЧК у плода [1349].

Для острого контроля частоты рекомендуется в/в введение бета-блокаторов. Бета-1 селективные блокаторы (метопролол и бисопролол) преимущественно безопасны и рекомендуются как терапия первой линии [1349]. Если лечение бета-блокаторами неэффективно, следует рассмотреть назначение верапамила и дигоксина.

Контроль ритма следует считать предпочтительной стратегией во время беременности. Электрическая кардиоверсия рекомендована, если есть нестабильность гемодинамики или предполагается риск для матери и плода. Кардиоверсию можно выполнить без нарушения кровообращения плода [1350] и, как следствие, без риска возникновения аритмии у плода и преждевременных родов [1351, 1352]. После кардиоверсии следует рутинно контролировать ЧСС плода [1353]. Перед кардиоверсией необходимо предварительное проведение антикоагулянтной терапии (Раздел 10.2.2.6) [1349]. У пациентов со стабильной гемодинамикой без структурной патологии сердца можно рассмотреть в/в введение ибупрофена или флекаинида для купирования ФП, но данных в отношении их применения недостаточно [1354, 1355]. Флекаинид, пропафенон или соталол следует рассмотреть для профилактики приступов ФП, если АВ замедляющие препараты неэффектив-

ны. Катетерная абляция ФП не играет значимой роли во время беременности.

Рекомендации по ведению пациентов с ФП во время беременности

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Острое лечение		
Немедленная электрическая кардиоверсия ^c рекомендована беременным с нестабильной гемодинамикой или с ФП и предвозбуждением желудочков [1350, 1351, 1354].	I	C
Беременным женщинам с ГМКП и персистирующей ФП следует рассмотреть проведение кардиоверсии ^c [882].	Ila	C
Можно рассмотреть в/в введение ибупрофена или флекаинида с целью купирования ФП пациентам без структурной патологии сердца и стабильной гемодинамикой [1335].	Ilb	C
Долгосрочное лечение (пероральный прием лекарств)		
Терапевтическая антикоагулянтная терапия гепарином или АВК в зависимости от срока беременности рекомендована всем пациентам с ФП [1349].	I	C
С целью контроля частоты рекомендованы селективные бета-блокаторы ^d .	I	C
При неэффективности препаратов, замедляющих АВ проведение ^f , следует рассмотреть назначение флекаинида ^e , пропафенона ^e или соталола ^f .	Ila	C
При неэффективности бета-блокаторов с целью контроля частоты следует рассмотреть назначение дигоксина ^g или верапамила ^g .	Ila	C
Обратите внимание, что прежние категории препаратов от А до Х (классификация лекарственных средств для беременных) были заменены в июне 2015г Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США на Правила по медицинскому назначению препаратов во время беременности и кормления грудью, которые представляют описательное резюме по рискам и подробную информацию, основанную на исследованиях на животных и клинических данных.		

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — кардиоверсия выполняется при проведении предварительной антикоагулянтной терапии, ^d — атенолол не рекомендуется беременным, т.к. его назначение ассоциировано с высокой частотой задержки роста плода [1356], ^e — флекаинид и пропафенон следует назначать в комбинации с препаратами, замедляющими АВ проведение, однако их назначение противопоказано пациентам со структурной патологией сердца, сниженной функцией ЛЖ и блокадой ножек пучка Гиса, ^f — ААП III класса не следует назначать пациентам с удлинением интервала QTc, ^g — препараты, замедляющие АВ проведение, противопоказаны пациентам с паттерном синдрома преждевременного возбуждения желудочков на ЭКГ покоя или с ФП, ассоциированной с синдромом преждевременного возбуждения желудочков.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонисты витамина К, в/в — внутривенный, ГМКП — гипертрофическая кардиомиопатия, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма.

11.18. Фибрилляция предсердий у спортсменов

Физические нагрузки умеренной интенсивности улучшают состояние сердечно-сосудистой системы и предотвращают риск развития ФП, в то время как интенсивная спортивная активность увеличивает

этот риск [35, 1357]. У спортсменов, несмотря на более низкую распространенность традиционных факторов риска ФП, риск развития ФП в течение жизни в 5 раз выше, чем у людей, ведущих малоподвижный образ жизни [35, 1020]. Факторы риска развития ФП у спортсменов включают мужской пол, средний возраст, занятие спортивными дисциплинами, требующие длительной физической активности, высокий рост и общее время занятия спортом свыше 1500–2000 ч [1020, 1358–1361]. Спортивные дисциплины, требующие длительной физической активности, такие как бег, езда на велосипеде, лыжные гонки [35, 1362], несут в себе наиболее высокий риск развития ФП.

В связи с отсутствием РКИ с участием спортсменов рекомендации по ведению спортсменов с ФП основываются на данных крупных исследований без их участия, наблюдательных данных и мнении экспертов [143]. Необходимость в антикоагулянтной терапии основывается на наличии клинических факторов риска. Пациентам, принимающим ОАК, следует избегать спортивных дисциплин с прямым телесным контактом или высоким риском травматизации. Так как спортсмены склонны к синусовой брадикардии и синусовым паузам, медикаментозная терапия у этой группы пациентов часто противопоказана или плохо

переносится [1021, 1363]. Дигоксин и верапамил чаще неэффективны в отношении контроля частоты ФП, обусловленной физической активностью, а бета-блокаторы могут плохо переноситься или быть противопоказаны. Может быть применена стратегия таблетка-в-кармане, но до купирования ФП и до истечения времени двух периодов полувыведения после приема флекаинида или пропафенона следует избегать занятий спортом [586]. Катетерная абляция является предпочтительной стратегией лечения ФП у спортсменов и продемонстрировала свою эффективность в лечении как спортсменов, так и пациентов, не занимающихся спортом, в небольших исследованиях [1364, 1365].

Рекомендации по спортивной активности у пациентов с ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется информировать профессиональных спортсменов о том, что занятие длительным и интенсивным спортом может способствовать развитию ФП, в то время как физическая активность умеренной интенсивности рекомендована для профилактики ФП [35, 38, 1020, 1360, 1366–1368].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

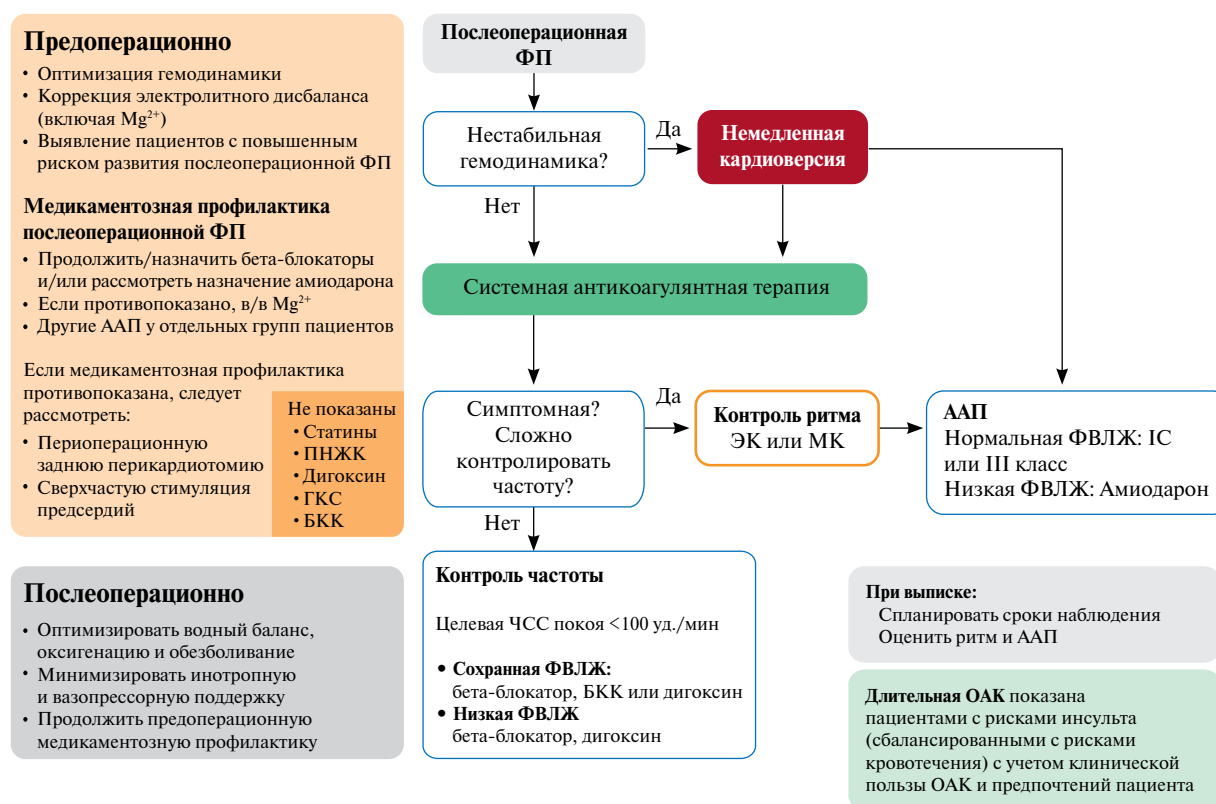


Рис. 23. Тактика ведения пациентов с послеоперационной ФП.

Сокращения: ААП — антиаритмический препарат, БМК — блокаторы кальциевых каналов, ГКС — глюкокортикостероиды, МК — медикаментозная кардиоверсия, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭК — электрическая кардиоверсия, Mg^{2+} — магний.

11.19. Послеоперационная фибрилляция предсердий

Периоперационная ФП — это ФП, развивающаяся во время вмешательства, наиболее часто у пациентов, перенесших кардиохирургические операции. Несмотря на то, что описаны стратегии, снижающие риск развития периоперационной ФП с помощью профилактического или острого медикаментозного лечения, данных из РКИ недостаточно. Амиодарон — наиболее часто используемый препарат для профилактики периоперационной ФП [1369].

Послеоперационная ФП, определенная как впервые выявленная непосредственно в послеоперационном периоде, является клинически значимой проблемой [1370, 1371], возникающей у 20-50% пациентов после кардиохирургических вмешательств [1372, 1373], у 10-30% после торакальной хирургии [1374] и у 5-10% пациентов после сосудистых или больших колоректальных операций [1375] с пиком развития на 2-4 послеоперационный день [1376]. Интра- и послеоперационные изменения, влияющие на триггеры ФП, и существующий субстрат предсердий могут увеличить восприимчивость предсердий к ФП. Большинство приступов послеоперационных ФП купируются самопроизвольно, некоторые переносятся бессимптомно, но послеоперационная ФП ассоциирована с 4-5-кратным увеличением риска рецидива ФП в течение 5 лет [1377, 1378]. Также было показано, что по сравнению с пациентами без послеоперационной ФП наличие у пациентов послеоперационной ФП ассоциировано с риском развития инсульта, инфаркта миокарда и смерти [1379, 1380].

Другие нежелательные явления, связанные с послеоперационной ФП, включают в себя развитие нестабильной гемодинамики, длительное пребывание в стационаре, инфекционные осложнения, почечную недостаточность, кровотечение, повышенную внутригоспитальную смертность и большие затраты здравоохранения [1371, 1381, 1382]. Тактика ведения послеоперационной ФП приведена на рисунке 23.

11.19.1. Профилактика послеоперационной ФП

Предоперационное назначение бета-блокаторов (пропранолол, карведилол и N-ацетилцистеин) при кардиохирургических и некардиохирургических вмешательствах снижает частоту развития послеоперационной ФП [1383-1386], но не серьезных нежелательных явлений, таких как смерть, инсульт или острое повреждение почек [1387]. Периоперационное применение метопролола при операциях, не связанных с кардиохирургией, было ассоциировано с повышенным риском смерти по данным крупного РКИ [1388]. По данным метаанализа амиодарон (перорально или в/в) и бе-

та-блокаторы были одинаково эффективны в снижении риска развития послеоперационной ФП [1389], но их сочетание оказалось более эффективным по сравнению с изолированным назначением бета-блокаторов [1390]. Низкие кумулятивные дозы амиодарона (<3000 мг) могут быть эффективны с меньшим количеством побочных эффектов [1391-1393]. Данные в пользу эффективности терапии статинами [974, 1394], магния [1395], соталола [1385], колхицина [1396], задней перикардотомии [1397, 1398], (би)атриальной стимуляции [1385] и кортикостероидов [1399] не надежны. Два крупных РКИ не показали значимого эффекта от в/в применения глюкокортикостероидов в отношении риска развития послеоперационной ФП после кардиохирургических операций [1400, 1401], а эффект колхицина в отношении профилактики послеоперационной ФП в настоящее время изучается (COP-AF (Colchicine For The Prevention Of Perioperative Atrial Fibrillation In Patients Undergoing Thoracic Surgery): NCT03310125).

11.19.2. Профилактика тромбоэмболических событий

В крупном метаанализе было показано, что у пациентов с послеоперационной ФП вероятность развития инсульта была на 62% выше в раннем периоде и на 37% выше в отдаленном периоде по сравнению с пациентами без послеоперационной ФП (частота инсульта при наблюдении ≥ 1 года 2,4% и 0,4%, соответственно), а также риск смерти был на 44% выше в раннем периоде и на 37% выше в отдаленном периоде. Риск инсульта в отдаленном периоде был значительно выше у пациентов с послеоперационной ФП, перенесших внесердечные вмешательства, по сравнению с пациентами после кардиохирургических операций (ОР 2,00; 95% ДИ 1,70-2,35 при внесердечных vs ОР 1,20; 95% ДИ 1,07-1,34 для кардиохирургических послеоперационных ФП; для подгрупповых различий $p < 0,0001$) [1379].

Тем не менее данные в пользу эффективности терапии ОАК у пациентов с послеоперационной ФП недостаточно надежны [1382, 1402-1407]. По данным наблюдательных исследований [1408], несмотря на то, что ФП, ассоциированная с аорто-коронарным шунтированием, не является эквивалентом ФП, возникшей после внесердечных хирургических вмешательств относительно риска неблагоприятных исходов в отдаленном периоде, назначение ОАК приводило к значимому снижению риска тромбоэмболических событий у пациентов с послеоперационной ФП после внесердечных и кардиохирургических операций в отличие от пациентов без ОАК [1408]. Также сообщалось о том, что ФП, возникающая после внесердечных вмешательств, ассоциирована с таким же риском тромбоэмболических

осложнений в отдаленном периоде, что и ФП, не связанная с хирургическими вмешательствами, а назначение ОАК приводило к сопоставимому снижению риска тромбоэмболических событий и смерти в обеих группах [1409]. Данные текущих РКИ по кардиохирургическим (PACES (Anticoagulation for New-Onset Post-Operative Atrial Fibrillation After CABG); NCT04045665) и внесердечным (ASPIRE-AF; NCT03968393) вмешательствам должны предоставить информацию об оптимальной длительности терапии ОАК у пациентов с послеоперационной ФП.

Пациентам с послеоперационной ФП и нестабильной гемодинамикой показана экстренная электрическая кардиоверсия или медикаментозная кардиоверсия (в/в амиодарон [1385] или вернакалант [583] при соответствующей клинической ситуации). В недавнем РКИ с участием пациентов с послеоперационной ФП после кардиохирургических вмешательств стратегии контроля ритма и частоты не показали значимого клинического преимущества [1373]. Следовательно, решение о выборе тактики лечения (контроль ритма или частоты) должно основываться на клинической симптоматике, а плановая кардиоверсия должна выполняться в соответствии с принципами антикоагулянтной терапии, изложенными в Разделе 10.2.

Рекомендации по ведению пациентов с послеоперационной ФП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендована периоперационная терапия амиодароном или бета-блокаторами для профилактики послеоперационной ФП после кардиохирургических вмешательств [1390, 1492].	I	A
Следует рассмотреть длительную терапию ОАК для профилактики тромбоэмболических событий пациентам с послеоперационной ФП и рисками развития инсульта после внесердечных хирургических вмешательств с учетом ожидаемой клинической пользы терапии ОАК и предпочтений пациента [1404, 1405, 1408, 1409].	IIa	B
Можно рассмотреть длительную терапию ОАК для профилактики тромбоэмболических событий пациентам с послеоперационной ФП и рисками развития инсульта после кардиохирургических вмешательств с учетом ожидаемой клинической пользы терапии ОАК и предпочтений пациента [1404, 1405, 1408, 1409].	IIb	B
Бета-блокаторы для профилактики послеоперационной ФП не должны рутинно назначаться пациентам, перенесшим внесердечные хирургические вмешательства [1410].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий.

12. Профилактика фибрилляции предсердий

12.1. Первичная профилактика фибрилляции предсердий

К первичной профилактике относятся меры по предотвращению развития ФП у лиц с факторами риска, но без документированной ФП. Данная стратегия направлена на выявление факторов риска и лечение сопутствующих заболеваний, predisposing к развитию ФП до появления фиброза и ремоделирования предсердий [964, 1411]. “Упреждающая” терапия с использованием не-ААП направлена на модификацию субстрата в предсердиях и на специфические механизмы ФП с целью предотвращения возникновения и рецидива ФП. Основной мишенью “упреждающей” терапии являются структурные изменения в предсердиях (например, фиброз, гипертрофия, воспаление, оксидативный стресс), но известны их влияния на ионные каналы, щелевые контакты и транспорт кальция [964].

Оптимальное лечение АГ и СН может предотвратить развитие ФП путем уменьшения дальнейшей дилатации предсердий, а ингибирование активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы может оказать дополнительное защитное действие путем подавления электрического и структурного ремоделирования сердца [964, 1411, 1412]. Данные РКИ и метаанализов неоднозначно показали пользу терапии статинами [1413–1421] в целях первичной профилактики ФП. Также были получены противоречивые результаты о влиянии рыбьего жира на первичную профилактику ФП [1422].

Информацию о первичной профилактике послеоперационной ФП после кардиохирургических и внесердечных вмешательств см. в Разделе 11.19.

12.2. Вторичная профилактика фибрилляции предсердий

Информацию о вторичной профилактике ФП см. в Разделе 11.3 и дополнительном разделе 12.

13. Связанные с полом различия у пациентов с фибрилляцией предсердий

Пациенты женского пола обычно недостаточно представлены в РКИ, в т.ч. в исследованиях по ФП. Связанные с полом различия в эпидемиологии, патофизиологии, клинической картине и прогнозе ФП, о которых постоянно сообщается [19, 107, 124, 1423, 1424], могут влиять на эффективность лечения ФП, поэтому их следует учитывать при персонализированном, пациент-ориентированном подходе ведения ФП в клинической практике [1425]. Понимание основных патофизиологических механизмов может помочь улучшить персонализа-

цию лечения. Рекомендовано оптимизировать презентацию пациентов женского пола в будущих исследованиях ФП, а также выявление и устранение специфических для пола препятствий на пути к применению оптимальной рекомендованной терапии ФП.

Женщины, страдающие ФП, старше, имеют более высокую распространенность АГ, КПС, СНсФВ, но меньшую распространенность ИБС по сравнению с мужчинами. У женщин обычно более тяжелые симптомы ФП [1423, 1426].

Женский пол является фактором риска развития инсульта и увеличивает риск ФП-ассоциированных инсультов при наличии других факторов риска [353]. У женщин с ФП инсульт протекает с более тяжелой клинической картиной, а стойкая инвалидизация развивается чаще, чем у мужчин [1427]. Эффективность антикоагулянтной терапии варфарином хуже контролируется у женщин, а резидуальный риск инсульта остается высоким даже при удовлетворительном контроле терапии АВК [1428]. Эффективность и безопасность терапии НОАК в основополагающих РКИ были одинаковы как у женщин, так и мужчин, однако женский пол был представлен недостаточно [423].

У женщин с ФП назначение ААП с целью контроля ритма ассоциировано с более частым возникновением жизнеугрожающих побочных эффектов (например, приобретенный синдром удлиненного QT на фоне приема ААП Ia и III классов) [1429, 1430], дисфункцией синусового узла/брадиаритмиями, требующими имплантации постоянного кардиостимулятора [19] по сравнению с пациентами мужского пола. Женщин реже направляют на электрическую кардиоверсию [1426] и позже на катетерную абляцию ФП по сравнению с мужчинами, вероятно из-за того, что ФП у пациентов женского пола возникает в более позднем возрасте [107, 1431, 1432]. ИЛВ проводится с менее благоприятным исходом у женщин [1431, 1432] и ассоциирована с высокой частотой связанных с процедурой осложнений [1431]. Женщинам чаще выполняется абляция АВ узла с целью контроля частоты ФП, чем мужчинам [124]. Данных по специфическому для пола управлению сердечно-сосудистыми рисками недостаточно. Принципы, изложенные в Разделе 11.3, применимы для пациентов женского пола.

Рекомендации по ФП относительно различий, связанных с полом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам женского и мужского пола рекомендуется предлагать аналогичные методы обследования и лечения с целью профилактики инсульта и других осложнений ФП [423, 1433].	I	A

Пациентам женского пола с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП следует своевременно предлагать терапию контроля ритма, включая катетерную абляцию при условии наличия медицинских показаний [1448, 1451].

Ia	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

14. Внедрение рекомендаций по лечению фибрилляции предсердий

Оптимальная терапия в соответствии с рекомендациями (т.е. внедрение рекомендаций по тактике ведения отдельных групп пациентов с ФП) направлена на улучшение результатов лечения пациентов и снижение затрат на здравоохранение [1238, 1434, 1435], но приверженность к рекомендациям по всему миру остается умеренной [124, 1436-1439, 1440, 1441]. Сообщается, что внедрение НОАК в качестве первой линии терапии было ассоциировано с высокими показателями приверженности к оптимальной профилактике инсульта [1442, 1443].

Несоблюдение рекомендаций является многофакторной проблемой [1215, 1444, 1445], включая факторы, связанные с работой врача/медицинского работника и системой здравоохранения [1446]. Интегрированный подход к лечению ФП может облегчить соблюдение рекомендаций. Различные образовательные мероприятия [280, 284, 290, 1447, 1448], основанные на рекомендациях [284] и адаптированные для устранения конкретных пробелов в образовании медицинских работников и/или пациентов с ФП [1446], могут облегчить внедрение основанных на рекомендациях тактик ведения ФП для улучшения исходов лечения [277, 1449-1452]. Необходимы дальнейшие исследования для выявления экономически эффективных видов вмешательств, которые более эффективно улучшат клинические исходы лечения пациентов, приверженность к лечению и КЖ.

15. Показатели качества и клинические индикаторы эффективности лечения фибрилляции предсердий

Качество медицинских услуг является краеугольным камнем оптимального лечения ФП и обязательным показателем ценностно-ориентированного здравоохранения. Наборы индикаторов качества и эффективности должны предоставлять врачам и учреждениям инструменты по оценке качества помощи (например, приверженность к рекомендациям I класса при выписке/окончании приема, осложнения после процедуры, доступ/время ожидания) и выявлять возможности улучшения лечения. Они также должны выявлять важные аспекты качества помо-

Таблица 22

Резюмирование индикаторов качества диагностики и лечения ФП

Домен: оценка состояния пациента (исходно и при наблюдении)
Основной качественный индикатор: Оценка кардиоэмболического риска CHA ₂ DS ₂ -VASC.
Основной качественный индикатор: Оценка риска кровотечения с использованием валидированных методов, таких как шкала HAS-BLED.
Числитель: Количество пациентов с ФП, у которых баллы по шкалам были документированы при диагностике и при каждом наблюдении.
Знаменатель: Количество пациентов с ФП.
Домен: антикоагулянтная терапия
Основной качественный индикатор: Необоснованное назначение антикоагулянтной терапии пациентам мужского пола с 0 баллов по CHA ₂ DS ₂ -VASC и женского пола с 1 баллом по CHA ₂ DS ₂ -VASC.
Числитель: Количество пациентов с ФП мужского пола с 0 баллов по CHA ₂ DS ₂ -VASC и женского пола с 1 баллом по CHA ₂ DS ₂ -VASC, которым была необоснованно назначена терапия антикоагулянтами.
Знаменатель: Количество пациентов с ФП мужского пола с 0 баллов по CHA ₂ DS ₂ -VASC и женского пола с 1 баллом по CHA ₂ DS ₂ -VASC, у которых нет других показаний для назначения антикоагулянтной терапии.
Основной качественный индикатор: Доля пациентов мужского пола с CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1 и женского пола с CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2, которым была назначена антикоагулянтная терапия.
Числитель: Количество пациентов мужского пола с CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1 и женского пола с CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2, которым была назначена антикоагулянтная терапия.
Знаменатель: Количество пациентов мужского пола с CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 1 и женского пола с CHA ₂ DS ₂ -VASC ≥ 2, у которых нет противопоказаний или отказа от антикоагулянтной терапии.
Домен: контроль частоты
Основной качественный индикатор: Необоснованное назначение ААП ^a пациентам с постоянной ФП (т.е. в тех случаях, когда не планируются попытки восстановления синусового ритма).
Числитель: Количество пациентов с постоянной ФП, которым было назначено ≥ 1 ААП ^a с целью контроля ритма.
Знаменатель: Количество пациентов с постоянной ФП.
Домен: контроль ритма
Основной качественный индикатор: Необоснованное назначение ААП Ic класса пациентам со структурной патологией сердца.
Числитель: Количество пациентов с ФП и структурной патологией сердца, которым необоснованно были назначены ААП Ic класса.
Знаменатель: Количество пациентов с ФП и структурной патологией сердца.
Основной качественный индикатор: Доля пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП, которым была предложена катетерная абляция после неэффективности/непереносимости одного ААП I или III классов.
Числитель: Количество пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП, которым была предложена катетерная абляция после неэффективности или непереносимости одного ААП I или III классов.
Знаменатель: Количество пациентов с симптомной пароксизмальной или персистирующей ФП без противопоказаний (отказа) к катетерной абляции, у которых сохраняются симптомы или непереносимость как минимум одного ААП I или III классов.
Домен: управление факторами риска
Основной качественный индикатор: Доля пациентов, у которых выявлены модифицируемые факторы риска.
Числитель: Количество пациентов с ФП, у которых выявлены модифицируемые факторы риска (например, АД, ожирение, СОАС, чрезмерное употребление алкоголя, недостаточная физическая активность, недостаточный контроль гликемии, курение).
Знаменатель: Количество пациентов с ФП.
Домен: исходы
Основной качественный индикатор: Ишемический инсульт или ТИА.
Основной качественный индикатор: Жизнеугрожающие или серьезные кровотечения ^b .
Числитель: Количество пациентов с ФП и документированными эпизодами ишемических событий и кровотечениями.
Знаменатель: Количество пациентов с ФП или количество пациентов, которым была назначена антикоагулянтная терапия, соответственно.

Примечание: ^a — флекаинид, пропафенон, амиодарон, дронедазон, соталол и дизопирамид, ^b — с использованием определений, одобренных Международным обществом по тромбозам и гемостазу [1456, 1457].

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АД — артериальное давление, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФП — фибрилляция предсердий, CHA₂DS₂-VASC — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины), HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек/печени, инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенности к нему, лабильное МНО, возраст > 65 лет, употребление алкоголя, прием препаратов, предрасполагающих к кровотечению.

щи включая структуру, процесс, показатели исходов и пациент-ориентированные показатели, в то время как временные затраты стационаров и практикующих врачей должны быть сведены к минимуму [658, 1453-1455].

Европейское общество кардиологов, Европейская ассоциация сердечного ритма, Азиатско-Тихоокеанское общество ритма сердца, Общество ритма сердца и Латиноамериканское общество ритма сердца совместными усилиями разработали индикаторы каче-

ства диагностики и лечения ФП, резюме по индикаторам приведено в таблице 22, полный перечень опубликован отдельно [317]. Индикаторы ЕОК предназначены для повышения качества и оценки эффективности оказываемой помощи под строгим контролем, а также для интеграции в регистры, которые специально нацелены на выявление областей, где необходимо улучшение показателей клинической практики, и не предназначены для составления рейтинга медицинских работников и стимулирования зарплаты.

Рекомендации по измерению качества оказываемой помощи пациентам с ФП

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Практикующим врачам и учреждениям следует рассмотреть внедрение инструментов оценки качества оказываемой помощи и выявление возможностей для улучшения качества и исходов лечения пациентов с ФП [317].	IIa	B

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращение: ФП — фибрилляция предсердий.

16. Эпидемиология, клинические проявления и лечение эпизодов частого предсердного ритма/субклинической фибрилляции предсердий

Распространенность ЭЧПР/субклинической ФП у пациентов с кардиостимуляторами/имплантированными устройствами достигает 30-70%, однако этот показатель может быть ниже в общей популяции [1458]. Очень короткие эпизоды (≤ 10 -20 сек/сут.) не считаются клинически значимыми, т.к. нет их четкой ассоциации с более длительными эпизодами или вы-

соким риском развития инсультов и системной эмболии [1459]. Однако длительные эпизоды ЭЧПР/субклинической ФП (минимум 5-6 мин) ассоциированы с высоким риском развития клинической ФП [467, 469], ишемических инсультов [168, 467], большими сердечно-сосудистыми событиями [1460] и сердечно-сосудистой смертностью [1461].

В целом, абсолютный риск инсульта, связанный с ЭЧПР/субклинической ФП, может быть ниже, чем у пациентов с клинической ФП [160, 168, 226, 467]. Временное отсутствие взаимосвязи между острым инсультом и ЭЧПР/субклинической ФП позволяет предположить, что ЭЧПР/субклиническая ФП представляет собой маркер, а не фактор риска инсульта (дополнительный бокс 6) [4, 7, 1462].

Данные об ЭЧПР/субклинической ФП были в основном получены от пациентов с имплантированными кардиостимуляторами/дефибрилляторами или в раннем периоде после перенесенного инсульта, однако все чаще сообщается о выявлении ЭЧПР/субклинической ФП у лиц, проходящих мониторинг сердечной деятельности. Сообщается о том, что клиническая ФП развивается у 1 из 5-6 пациентов через 2,5 года после диагностики ЭЧПР/субклинической ФП [168]. Необходимы данные более высокого качества для оптимального ведения и лечения пациентов с ЭЧПР/субклинической ФП. Целесообразно проведение более интенсивного наблюдения с целью раннего выявления клинической ФП (предпочтительно с использованием удаленного мониторинга). Примечательно, что бремя ЭЧПР/субклинической ФП не статично и может изменяться ежедневно [469], следовательно, необходима регулярная переоценка эпизодов — более высокое бремя ЭЧПР/субклинической ФП ассоциировано с более вы-

Шестимесячное возникновение перехода к более высокому бремени ЭЧПР ^а (n=6580, объединенные данные из трех проспективных исследований) [469]				
	Исходное бремя			
6-месячная прогрессия	от 5 мин до <1 ч	от 1 ч до <6 ч	от 6 ч до <12 ч	от 12 ч до <23 ч
Переход к ≥ 1 ч	33,5%			
Переход к ≥ 6 ч	15,3%	42,2%		
Переход к ≥ 12 ч	8,9%	27,5%	55,8%	
Переход к ≥ 23 ч	5,1%	16,0%	40,6%	63,1%

Частота ^б возникновения ОНМК в зависимости от бремени ЭЧПР и CHA ₂ DS ₂ -VASc (n=21768 пациентов с имплантированными устройствами, не принимающие ОАК) [1466]			
	Исходно максимальное суточное бремя		
CHA ₂ DS ₂ -VASc оценка	Без ФП	ФП 6 мин – 23,5 ч	ФП >23,5 ч
0	0,33%	0,52%	0,86%
1	0,62%	0,32%	0,50%
2	0,70%	0,62%	0,52%
3-4	0,83%	1,28%	1,77%
≥ 5	1,79%	2,21%	1,68%

Рис. 24. Прогрессирование бремени эпизодов частого предсердного ритма (левая панель) и частота возникновения инсульта в соответствии с дневным бременем ЭЧПР и шкалой CHA₂DS₂-VASc (правая панель).

Примечание: ^а — чем выше бремя при постановке диагноза, тем выше вероятность прогрессирования в следующие 6 мес. и в последующем, ^б — частота инсульта выше порогового значения для ОАК показана красным.

Сокращения: ОАК — пероральный антикоагулянт, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма, CHA₂DS₂-VASc — сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет, пол (женский).

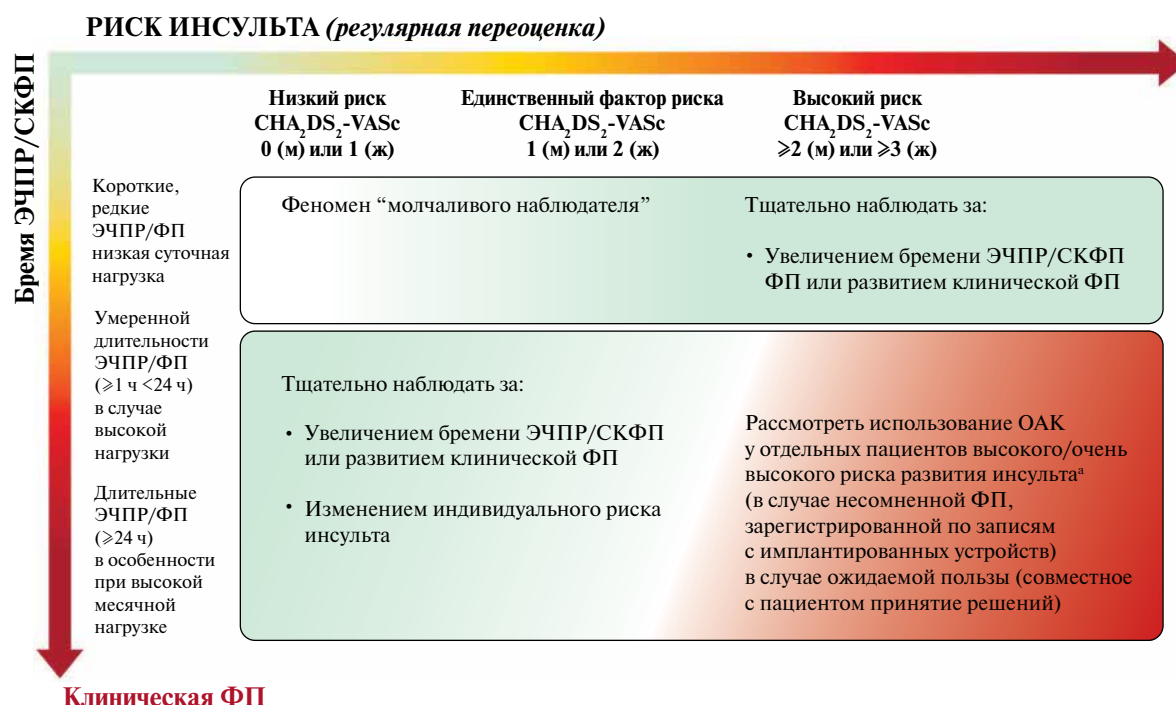


Рис. 25. Предлагаемая тактика ведения ЭЧПР/субклинической ФП.

Примечание: ^a — тщательно отобранные пациенты (например, с перенесенным в анамнезе инсультом и/или возрастом ≥75 лет, CHA₂DS₂-VASc ≥3 баллов, и дополнительные факторы риска, неучтенные в CHA₂DS₂-VASc, такие как ХБП, повышенный уровень биомаркеров, спонтанное контрастирование по данным ЭхоКГ в дилатированном ЛА и пр.); отдельные пациенты (например, с перенесенным в анамнезе инсультом и/или возрастом ≥75 лет, или CHA₂DS₂-VASc ≥3 баллов).

Сокращения: ОАК — пероральные антикоагулянты, СКФП — субклиническая фибрилляция предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, заболевания сосудов, возраст 65-74 года, пол (женщины).

соким риском прогрессирования до длительных эпизодов [469] (рис. 24).

Целесообразно выявление и коррекция модифицируемых факторов риска инсульта, несмотря на то что имеющихся данных недостаточно для рутинного назначения ОАК пациентам с ЭЧПР/субклинической ФП.

Назначение ОАК можно рассмотреть отдельным группам пациентов с длительными эпизодами ЭЧПР/субклинической ФП (≥24 ч) и предположительно с высоким риском развития инсульта [4, 1462] с учетом ожидаемой клинической пользы и предпочтений пациента (рис. 24 и 25). В недавних исследованиях ОАК назначали 76,4% и 56,3% пациентам с ≥2 клиническими факторами риска инсульта, где по данным опроса имплантированных кардиомониторов врачами были выявлены эпизоды ФП ≥6 мин, однако данных о частоте кровотечений не сообщалось [1463, 1464]. В крупном ретроспективном когортном исследовании с использованием данных удаленного мониторинга о суточном бремени ФП подтвердился широкий разброс в назначении этим пациентам ОАК терапии. С увеличением бремени ФП (от >6 мин до >24 ч) риск инсульта у нелеченных пациентов возрастает, и наиболее сильная взаимосвязь между назначением ОАК и снижением риска

развития инсульта наблюдалась у пациентов с эпизодами ФП >24 ч по данным опроса устройств [5].

Рекомендации по ведению пациентов с ЭЧПР

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ЭЧПР/субклинической ФП, выявленными по данным опроса ИАУ или имплантированных кардиомониторов, рекомендуется: • Полное обследование сердечно-сосудистой системы, включая ЭКГ, оценку клинических факторов риска/сопутствующих заболеваний и риска тромбозомболических событий по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc [469]. • Непрерывное наблюдение за пациентом и мониторинг сердечной деятельности (предпочтительно с использованием удаленного мониторинга) с целью выявления прогрессирования до клинической ФП, мониторинг бремени ЭЧПР/субклинической ФП (особенно переход на ≥24 ч) и выявление изменений в течении основных заболеваний [469].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИАУ — имплантированные антиаритмические устройства, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины).

17. Фибрилляция предсердий и другие предсердные тахикардии (трепетание предсердий и предсердные тахикардии)

Несмотря на то, что ТП может существовать как единственная предсердная аритмия, у значимой доли пациентов с ТП со временем развивается ФП [1466–1470]. Типичное ТП может возникнуть у пациентов, принимающих ААП Ic класса или амиодарон [1467, 1468, 1471]. Алгоритм ABC, предназначенный для интегрированного ведения пациентов с ФП, применим и к пациентам с ТП. Стратегии профилактики инсульта у пациентов с ТП, включая перипроцедурное управление рисками инсульта, должны выполняться в соответствии с теми же принципами, что и у пациентов с ФП [1472].

Для улучшения симптоматики необходимо в первую очередь уменьшить ЧСС. Однако восстановление синусового ритма путем электрической кардиоверсии или сверхчастой стимуляции предсердий может оказаться более эффективной тактикой лечения [1473, 1474]. Следует отметить, что ААП III класса (в/в дофетилид и ибутилид) очень эффективны в отношении купирования ТП, в то время как ААП Ic класса (флекаинид и пропафенон) [1475–1478] не следует назначать без одновременного назначения препаратов, замедляющих АВ проведение, т.к. снижение частоты сокращения предсердий может привести к проведению 1:1 по АВ узлу с высокой частотой желудочковых сокращений [1479, 1480]. Катетерная абляция КТИ является наиболее эффективным методом контроля ритма у пациентов с КТИ-зависимым ТП [732, 1481, 1482]. В тех случаях, когда ТП развивается у пациентов с ФП на фоне терапии ААП Ic класса и амиодароном, следует рассмотреть абляцию КТИ, чтобы обеспечить безопасный контроль ритма ААП пациентам с ФП [732, 1481].

Атипичное ТП (т.е. предсердная макро-риентри-тахикардия) чаще возникает у пациентов с заболеванием предсердий или рубцовым поражением миокарда предсердий. Лечение пациентов с атипичным ТП/предсердной макро-риентри-тахикардией в целом соответствует принципам лечения типичного ТП, но назначение ААП часто ограничено структурным поражением сердца, а подходы к катетерной абляции атипичного ТП более сложны по сравнению с типичным ТП [1336].

Следует отметить, что интервенционное лечение предсердных тахикардий (ТП/предсердных макро-риентри-тахикардий), возникающих после катетерной (или хирургической) абляции ФП, необходимо отложить. Целесообразно рассмотреть стратегию контроля частоты или назначить ААП, т.к. некоторые тахикардии являются преходящими и могут самостоятельно исчезать после рубцевания зон повреждений после проведенной абляции [1483–1485]. Дополнительную

подробную информацию можно найти в дополнительном боксе 7 и в Рекомендациях ЕОК 2019 по лечению наджелудочковых тахикардий [1336].

18. Ключевые положения

1. Диагноз ФП необходимо подтвердить традиционной 12-канальной ЭКГ или фрагментом непрерывной ЭКГ для определения ритма длительностью ≥ 30 сек.

2. Структурированная характеристика ФП, включая оценку риска инсульта, тяжести симптомов, бремени ФП и субстрата ФП, помогает улучшить персонализированное лечение ФП.

3. Новые методики скрининга и детекции, такие как имплантируемые и носимые устройства, существенно расширяют возможности диагностики ФП у пациентов с риском развития ФП. Однако соответствующие алгоритмы лечения, основанные на данных методиках детекции, еще до конца не установлены.

4. Интегрированный комплексный подход к лечению ФП необходим для улучшения показателей исходов.

5. При принятии решения о лечении ФП необходимо учитывать интересы пациента. Структурированная оценка ПИСП — это значимый элемент учета и оценки успеха проводимого лечения.

6. Алгоритм ABC упрощает интегрированный комплексный подход к лечению ФП и может быть применен на разных уровнях здравоохранения разными специалистами.

7. Структурированная, клиническая, основанная на шкалах оценка индивидуального риска тромбоэмболических осложнений, с применением шкалы CHA₂DS₂-VASc, должна выполняться в первую очередь для оптимального управления тромбоэмболическими рисками у пациентов с ФП.

8. Пациентам с ФП и факторами риска инсульта необходимо назначить терапию ОАК. Если у пациентов нет противопоказаний к назначению НОАК, то предпочтение следует отдавать НОАК вместо АВК.

9. Формальная, структурированная, основанная на шкалах оценка риска кровотечения, с использованием таких шкал как HAS-BLED, помогает выявить немодифицируемые факторы риска и устранить модифицируемые факторы риска кровотечения у пациентов с ФП.

10. Повышенный риск кровотечения не должен приводить к отмене ОАК у пациентов с ФП и рисками развития инсульта. Следует устранить модифицируемые факторы риска кровотечения, а пациентов с высоким риском следует наблюдать чаще обычного.

11. Контроль частоты — часть комплексного подхода ведения пациентов с ФП, часто является достаточным для уменьшения симптомов, связанных с ФП.

12. Основным показанием к контролю ритма кардиоверсией, ААП и/или катетерной аблацией является улучшение симптомов, связанных с ФП, и показателей КЖ.

13. Решение об инициации долгосрочной терапии ААП должно быть основано на бремени симптомов ФП с учетом риска развития возможных побочных эффектов, в частности проаритмических или внесердечных, и предпочтений пациента.

14. Катетерная аблация — хорошо известный метод профилактики рецидивов ФП. Катетерная аблация, выполненная опытными операторами, является безопасной процедурой и превосходной альтернативой ААП в отношении удержания синусового ритма и улучшения симптомов.

15. Перед принятием решения об интервенционном лечении необходимо оценить и учесть большие факторы риска рецидива ФП.

16. У пациентов с ФП и нормальной ФВЛЖ катетерная аблация не приводит к снижению общей смертности и инсультов. У пациентов с ФП и тахиндуцированной кардиомиопатией катетерная аблация в большинстве случаев приводит к восстановлению функции ЛЖ.

17. Снижение массы тела, строгий контроль над факторами риска, устранение триггеров ФП является важной стратегией для улучшения исходов контроля ритма.

18. Выявление и лечение факторов риска и сопутствующих заболеваний является неотъемлемой частью интегрированного подхода лечения пациентов с ФП.

19. Пациентам с ФП и ОКС, перенесшим неосложненное ЧКВ, следует рассмотреть раннюю отмену аспирина и переход к ДАТ с ОАК и ингибиторами P2Y₁₂.

20. Пациенты с ЭЧПР должны постоянно наблюдаться для своевременного выявления клинической ФП и переоценки индивидуального риска тромбоэмболических событий (по шкале CHA₂DS₂-VASc). Пациентам с длительными ЭЧПР (особенно >24 ч) и высоким риском по шкале CHA₂DS₂-VASc целесообразно назначение терапии ОАК в тех случаях, когда ожидается клиническая польза от назначенного лечения, и решение принято совместно с пациентом.

19. Пробелы в доказательной базе

Несмотря на то, что с момента публикаций прошлых Рекомендаций ЕОК 2016г по ведению пациентов с ФП был достигнут определенный прогресс, крупные пробелы в доказательной базе, освещенные в тех рекомендациях все еще до конца не изучены и требуют дополнительных исследований. В 2019г EHRA был опубликован документ, посвященный основным пробелам в области ФП [1486]. Ниже приво-

дится список наиболее значимых пробелов в доказательной базе.

о Основные факторы здоровья, способствующие развитию ФП

Механизмы развития ФП до конца не изучены. Улучшение понимания этих механизмов у отдельно взятых групп пациентов, например, у пациентов со структурным ремоделированием сердца или СН, позволит лучше отбирать пациентов для тех или иных стратегий лечения, включая стратегии контроля ритма и частоты и антикоагулянтной терапии.

Неясно, как образовательные мероприятия отражаются на фактических изменениях поведения пациентов и врачей, т.к. они призваны улучшить клиническое ведение и исходы лечения, особенно у мультиморбидных пациентов с ФП.

о Внедрение цифровых технологий для скрининга, диагностики и стратификации риска у пациентов с ФП

Новые методы цифрового анализа ЭКГ (например, машинное обучение и искусственный интеллект) и новые технологии (например, носимые и имплантируемые кардиомониторы) открыли новые возможности для выявления и диагностики ФП. Эти инновации могут помочь в персонализации терапии и стратификации риска. Требуются дополнительные исследования для оценки этих возможностей и определения групп пациентов, которым данные методики могут быть полезны.

о Тип ФП

Имеются пробелы в классификации ФП. Недавние исследования показали, что пароксизмальная ФП не является целостным диагнозом. В зависимости от паттерна пароксизмальной ФП могут отличаться подходы к лечению и исходы [1487]. Необходимы дальнейшие исследования.

о Какая степень ФП требует обязательного лечения?

Порог бремени ФП для решения вопроса об инициации терапии ОАК требует более четкого определения. Эти пробелы в доказательной базе приводят к значимым различиям в отношениях врачей к методам лечения и моделям практик [5].

Ожидаются результаты двух текущих РКИ с участием пациентов с субклинической ФП, выявленной по данным опроса ИАУ (ARTESiA (Apixaban for the Reduction of Thrombo-Embolic in Patients With Device-Detected Sub-Clinical Atrial Fibrillation) (NCT 01938248) и NOAH (Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial High Rate Episodes) (NCT 02618577)).

о Роль биомаркеров в ведении пациентов с ФП

Хотя несколько исследований продемонстрировали эффективность определения уровня биомаркеров (включая натрийуретический пептид и тропонин) в оценке риска ФП, нет точных данных в отношении времени оценки биомаркеров, оптимальных пороговых значений и эффектов на принятие решения на

основании изменения уровня биомаркеров с течением времени, особенно в случае пожилых и коморбидных пациентов.

о Риск инсульта у отдельных групп пациентов

В некоторых исследованиях проверяли эффекты биомаркеров на прогнозирование риска развития осложнений, связанных с ФП, включая инсульты, у отдельных групп пациентов. Однако, неизвестно, помогают ли биомаркеры и шкалы, основанные на биомаркерах, врачам в определении риска инсульта, особенно в проспективных когортах пациентов, не получающих антикоагулянтную терапию, учитывая динамический характер риска инсульта и неспецифичность биомаркеров по отношению к ФП или исходам, связанных с ФП.

Неопределен фактический риск инсульта у пациентов с ЭЧПР по сравнению с пациентами с клинической ФП при правильном подборе когорт, равных условиях и одинаковом лечении.

Влияние пола на ФП более изучено. У мужчин с ФП реже встречается АГ или КПС по сравнению с пациентами женского пола [1488]. У женщин чаще преобладает атипичная картина симптомов ФП. Необходимы дальнейшие сравнительные исследования в различных условиях и этнических группах с изучением влияния различных факторов риска инсульта и женского пола на риск инсульта и кровотечений.

о Антикоагулянтная терапия у отдельных групп пациентов

Есть пробелы в доказательной базе в отношении оптимального режима дозирования НОАК у отдельных групп пациентов с легкой и умеренной степенью ХБП, низким или высоким индексом массы тела, а также у пациентов, принимающих другие лекарственные средства с высоким риском метаболических взаимодействий [1489].

Недостаточно данных из РКИ в отношении назначения АВК или НОАК пациентам с КЛКр ≤ 25 мл/мин из-за исключения пациентов из основных исследований. Однако в двух текущих РКИ (NCT02933697, NCT03987711) в настоящий момент оценивается назначение ОАК и сравниваются НОАК с АВК у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

о Антикоагулянтная терапия у пациентов с КПС

Имеются пробелы в доказательной базе в отношении назначения НОАК пациентам с ФП и ревматическим митральным пороком сердца и в течение первых 3 мес. после хирургической и транскатетерной имплантации биопротезов. Имеются противоречивые данные из обсервационных исследований в отношении применения НОАК после транскатетерной имплантации аортального клапана [1163].

о Антикоагулянтная терапия у пациентов с ФП после кровотечения или перенесенного инсульта

Учитывая отсутствие подтверждающих данных из РКИ в отношении оптимального времени инициа-

ции антикоагулянтной терапии после ишемического инсульта, назначение ОАК в раннем периоде после инсульта основывается на мнении экспертов. Целью текущих РКИ (ELAN (NCT03148457), OPTIMAS (EudraCT, 2018-003859-3), TIMING (NCT02961348) и START (NCT03021928)) является оценка двух различных подходов к назначению терапии ОАК, включая раннее (<1 нед.) и позднее назначение НОАК у пациентов с ФП, перенесших инсульт.

о Окклюзия УЛП с целью профилактики инсульта

Для изучения этого вопроса были проведены ряд исследований. Имеются данные о безопасности и возможных осложнениях процедуры закрытия УЛП [450-454]. Тем не менее есть пробелы в знаниях, которые необходимо устранить: 1) антитромботическая терапия после окклюзии УЛП не была изучена в РКИ, 2) эффективность и безопасность закрытия УЛП vs терапии ОАК должна быть изучена в РКИ.

Окклюдеры УЛП не сравнивались с терапией НОАК у пациентов с рисками кровотечения или хирургической окклюзией/иссечением УЛП.

о Хирургическое иссечение УЛП

Имеются ограниченные данные из РКИ [457-459] в отношении хирургического удаления УЛП. Хотя крупные РКИ с участием пациентов с сопутствующими кардиохирургическими вмешательствами в настоящее время продолжаются [462], необходимы РКИ с адекватной мощностью.

Необходимы также исследования с адекватной мощностью для определения показаний к окклюзии/удалению УЛП в сравнении с терапией НОАК у пациентов с относительными или абсолютными противопоказаниями к антикоагулянтной терапии, у пациентов с ишемическим инсультом на антикоагулянтной терапии, и для оценки соответствующей антитромботической терапии после окклюзии УЛП.

о Техника катетерной аблации ФП

В настоящее время продолжается поиск наилучшей технологии катетерной аблации ФП для достижения быстрой и безопасной постоянной ИЛВ. Также неизвестно, улучшают ли дополнительные линии аблации исходы катетерной аблации ФП [1490].

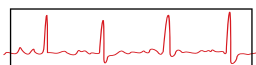
о Исходы катетерной аблации ФП

Следующие проблемы необходимо рассмотреть в будущих исследованиях:

- Значимость ранней аблации ФП в профилактике прогрессирования ФП.
- Оптимальное определение показателей исходов, связанных с ФП (ФП 30 сек, бремя ФП и пр.).
- Насколько необходимо уменьшить бремя ФП для достижения влияния на твердые конечные точки, включая выживаемость, инсульт и сопутствующие заболевания.
- Основной механизм перехода ИЛВ в свободу от ФП.

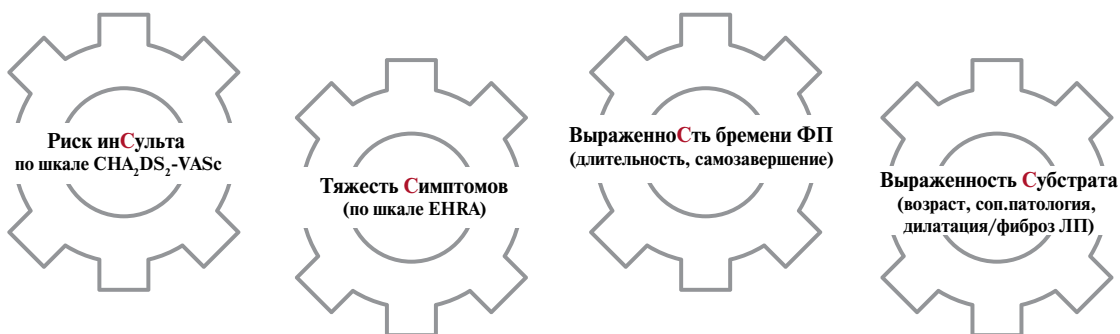
CC To ABC

Confirm AF (верификация ФП)

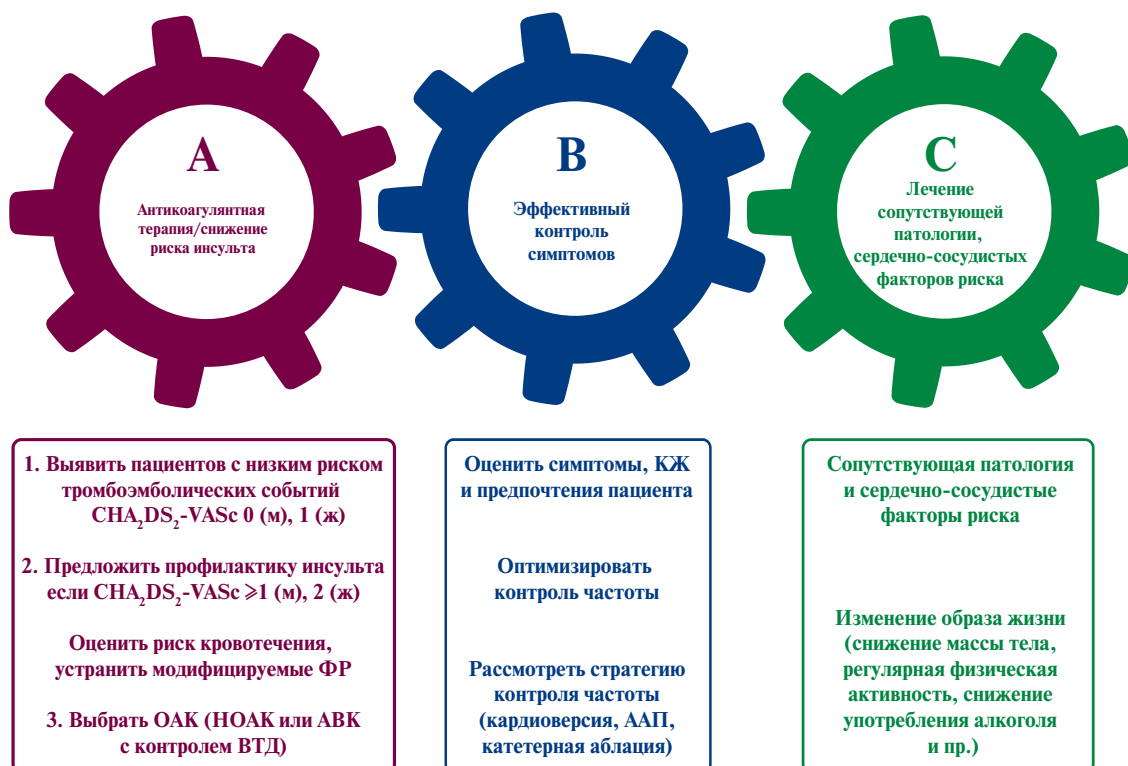


12-канальная ЭКГ или фрагмент, непрерывной ЭКГ для определения ритма ≥ 30 сек

Characterise AF (the 4S-AF scheme) (охарактеризовать ФП по схеме 4С-ФП)



Treat AF: The ABC pathway (Лечение ФП: алгоритм ABC)



Главный рисунок. Тактика ведения ФП.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВК — антагонисты витамина К, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, ЛП — левое предсердие, НОАК — витамин К-независимые пероральные антикоагулянты, ОАК — пероральные антикоагулянты, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, инсульт, заболевания сосудов, возраст 65-74 года, пол (женщины), EHRA — European Heart Rhythm Association.

• Потенциальные эффекты структуры и функции сердца на вероятность успеха абляции ФП.

Несмотря на результаты исследований SABANA и CASTLE-AF, требуется больше данных для изучения влияния катетерной абляции ФП на клинические исходы, включая смерть, инсульт, серьезное кровотечение, рецидив ФП, КЖ и остановку сердца.

Необходимо изучить взаимосвязь между степенью дилатации/фиброзирования предсердий и успехом абляции ФП. Кроме того, требует дальнейших исследований влияние специфических компонентов структурной патологии сердца, включая структуру/функцию ЛП, структуру ЛЖ и пр., на успех катетерной абляции ФП и вероятность рецидива.

о Кто может получить меньше пользы от катетерной абляции ФП

Имеются пробелы в знаниях о группах пациентов, которым катетерная абляция ФП может принести меньшую пользу, включая 1) пациентов с персистирующей и длительно-персистирующей ФП, 2) пациентов с увеличенным размером предсердий и/или

фиброзом предсердий, 3) пациентов с атипичным ТП и 4) пациентов с факторами риска рецидива ФП, включая ожирение или апноэ сна.

о Изолированное торакоскопическое хирургическое лечение ФП

Нет убедительных данных о влиянии хирургической абляции на риск инсульта как изолированной процедуры или в сочетании с окклюзией или иссечением УЛП на различные исходы, включая КЖ, инсульт и смерть.

о Персонализированная терапия

Фенотипы аритмии могут отличаться. Усовершенствованная оценка патофизиологических процессов у отдельного пациента с использованием клинических характеристик, биомаркеров крови и неинвазивной оценки субстрата (Эхокардиография/МРТ/КТ) может улучшить персонализированную терапию (например, выбор контроля ритма; терапия, направленная на факторы риска и сопутствующую патологию; тип ААП; абляция предсердий; тип/метод абляции ФП).

20. Основные положения Рекомендаций “что делать” и “что не делать”

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по диагностике ФП		
Для подтверждения диагноза необходимо документировать ФП на ЭКГ. • Отсутствие видимых повторяющихся волн Р и нерегулярный интервал RR (если нет нарушения АВ проведения) на стандартной 12-канальной ЭКГ или фрагменте записи одного отведения ЭКГ ≥ 30 сек является диагностическим подтверждением клинической ФП.	I	B
Рекомендации по скринингу ФП		
Пациентам старше 65 лет рекомендуется обследование на предмет наличия ФП с помощью измерения пульса и снятия ЭКГ.	I	B
Рекомендуется регулярно запрашивать информацию об ЭЧПР при проверке кардиостимуляторов и кардиовертер-дефибрилляторов.	I	B
При проведении скрининга ФП рекомендуется: • Лиц, проходящих скрининговое обследование, следует информировать о клиническом значении ФП и необходимости лечения при выявлении. • При выявлении ФП должна быть обеспечена структурированная платформа направления пациента к соответствующим специалистам для подтверждения диагноза ФП и назначения оптимальной терапии. • Диагноз ФП подтверждается только после оценки врачом записи 12-канальной ЭКГ или фрагмента ЭКГ с одним отведением и записью ФП ≥ 30 сек.	I	B
Рекомендации по обследованию пациентов с ФП		
Пациентам с ФП рекомендуется: • Оценить симптомы, связанные с ФП (включая слабость, усталость, одышку при физической нагрузке, сердцебиение, боли в грудной клетке), и представить их в количественном виде с использованием модифицированной шкалы симптомов EHRA до и после начала лечения. • Оценить симптомы до и после кардиоверсии персистирующей ФП для принятия решения о выборе стратегии контроля ритма.	I	C
Пациентам с ЭЧПР/субклинической ФП, выявленными по данным опроса ИАУ или имплантируемых кардиомониторов, рекомендуется проводить: • Полное обследование сердечно-сосудистой системы, включая ЭКГ, оценку факторов риска, сопутствующей патологии и тромбоэмболического риска по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc. • Непрерывное наблюдение за пациентом и мониторинг сердечной деятельности (предпочтительно с использованием удаленного мониторинга) для своевременного выявления клинической ФП, мониторингирования бремени ЭЧПР/субклинической ФП (увеличение длительности ФП ≥ 24 ч) и изменений в течении основных заболеваний.	I	B
Рекомендации по интегрированному подходу лечения ФП		
Для оптимизации совместного принятия решения по специфическим опциям лечения врачам рекомендуется: • Информировать пациента о преимуществах/ограничениях и пользе/риске рассматриваемого варианта лечения; • Обсудить с пациентом потенциальное бремя лечения и учесть субъективное восприятие пациентом бремени лечения при принятии решения.	I	C
Рекомендуется рутинно учитывать ПИСП для оценки эффективности лечения и улучшения оказываемой пациентам помощи.	I	C

Рекомендации по профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с ФП		
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП в случае отсутствия противопоказаний к приему НОАК их применение более предпочтительно по сравнению с АВК (за исключением пациентов с механическими клапанами или умеренно тяжелым митральным стенозом).	I	A
Для оценки риска инсульта рекомендован подход, основанный на факторах риска с использованием шкалы CHA ₂ DS ₂ -VASc с целью выявления пациентов с низким риском инсульта (CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 у мужчин и 1 у женщин), которым не должна проводиться антитромботическая терапия.	I	A
Терапия ОАК рекомендована пациентам с ФП мужского пола при CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 и женского пола при CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥3.	I	A
Всем пациентам с ФП для оценки риска кровотечения рекомендовано использование шкал риска кровотечения с целью определения немодифицируемых и устранения модифицируемых факторов риска, а также выявления пациентов с потенциально высоким риском кровотечения для обеспечения раннего или более частого амбулаторного наблюдения.	I	B
Рекомендуется периодически переоценивать риск инсульта и кровотечения для принятия обоснованных решений (например, инициация терапии ОАК пациенту, вышедшему из зоны низкого риска инсульта) и устранения потенциально модифицируемых факторов риска кровотечения.	I	B
На фоне терапии АВК рекомендованный уровень МНО составляет 2,0-3,0, а индивидуальное ВТД ≥70%.	I	B
Пациентам, принимающим АВК, с недостаточным ВТД (например, <70%) рекомендован переход на терапию НОАК при обеспечении удовлетворительной приверженности и продолжительности терапии.	I	B
Антиагрегантная терапия (монотерапия или комбинация аспирина с клопидогрелем) не рекомендована пациентам с ФП для профилактики инсульта.	III	A
Предполагаемый риск кровотечения при отсутствии абсолютных противопоказаний к ОАК не должен влиять на принятие решения назначения антикоагулянтной терапии с целью профилактики инсульта.	III	A
Профилактика ФП не должна основываться на клинической картине ФП (т.е. впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, длительно-персистирующая, постоянная).	III	B
Рекомендации по управлению риском инсульта в период кардиоверсии		
Пациентам, направленным на кардиоверсию, рекомендуется терапия НОАК с сопоставимой эффективностью и безопасностью по сравнению с варфарином.	I	A
Для выполнения кардиоверсии ФП/ТП рекомендуется эффективная антикоагулянтная терапия как минимум в течение 3 нед. до кардиоверсии.	I	B
ЧПЭхоКГ для исключения тромба в полости сердца рекомендуется в качестве альтернативы антикоагулянтной терапии в течение 3 нед. в тех случаях, когда запланирована ранняя кардиоверсия.	I	B
Пациентам с риском инсульта после кардиоверсии рекомендуется длительная терапия ОАК согласно рекомендациям длительной антикоагулянтной терапии, независимо от метода кардиоверсии, статуса удержания синусового ритма или такой характеристики ФП как "впервые выявленная".	I	B
При выявлении тромба в полости сердца по данным ЧПЭхоКГ рекомендуется эффективная антикоагулянтная терапия в течение как минимум 3 нед.	I	B
Рекомендуется объяснять пациентам и указывать на важность приверженности и постоянного приема НОАК до и после кардиоверсии.	I	C
Рекомендации по управлению риском инсульта в перипроцедурном периоде		
Пациентам с ФП и факторами риска инсульта, не получающим терапию ОАК перед аблацией, рекомендуется препроцедурное управление риском инсульта, включающее инициацию и продолжение антикоагулянтной терапии в течение ≥3 нед. до аблации.	I	C
Пациентам, направленным на катетерную аблацию ФП, получавшим терапевтическую антикоагулянтную терапию варфарином, дабигатраном, ривароксабаном, апиксабаном или эдоксабаном, рекомендуется выполнение процедуры аблации без отмены ОАК.	I	A
После катетерной аблации ФП рекомендуется: • Антикоагулянтная терапия варфарином или НОАК как минимум в течение 2 мес. после аблации и • Длительная антикоагулянтная терапия >2 мес. после аблации рекомендуется всем пациентам с факторами риска инсульта и не зависит от результата аблации.	I	C
Рекомендации по антикоагулянтной терапии после хирургического лечения ФП		
Длительная терапия ОАК, основанная на риске тромбоэмболических осложнений по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, рекомендуется пациентам после хирургического лечения ФП и закрытия УЛП.	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с ФП и ОКС, ЧКВ или ХКС		
Пациентам с ФП, которым может быть предложена терапия НОАК, рекомендуется назначение НОАК, а не АВК, в сочетании с антиагрегантной терапией.	I	A
Пациентам с ФП и ОКС, перенесшим неосложненное ЧКВ, рекомендуется ранняя отмена аспирина (≤1 нед.) и продолжение ДАТ с ОАК и ингибитором P2Y ₁₂ (предпочтительно клопидогрел) в течение 12 мес. вне зависимости от типа стента, если риск тромбоза стента низкий, или опасения по поводу развития риска кровотечения преобладают над риском тромбоза стента.	I	A
После неосложненного ЧКВ рекомендуется ранняя отмена (≤1 нед.) аспирина и продолжение ДАТ с ОАК и клопидогрелем до 6 мес. вне зависимости от типа стента, если риск тромбоза стента низкий, или опасения по поводу развития риска кровотечения преобладают над риском тромбоза стента.	I	A
Рекомендации по вторичной профилактике пациентов с ФП после перенесенного ишемического инсульта		
Длительная вторичная профилактика инсульта с применением ОАК при отсутствии строгих противопоказаний к терапии рекомендуется пациентам с ФП и перенесенным ишемическим инсультом или ТИА, при этом предпочтительней назначение НОАК, а не АВК у пациентов, которым может быть проведена терапия НОАК.	I	A
Пациентам с ишемическим инсультом не рекомендуется проводить очень раннюю (<48 ч) антикоагулянтную терапию НФГ, НМГ или АВК.	III	B

Рекомендации по ведению пациентов с ФП и КПС		
НОАК противопоказаны пациентам с механическими клапанами.	III	B
Не рекомендуется назначение НОАК пациентам с ФП и умеренно тяжелым митральным стенозом.	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с ФП во время беременности		
Терапевтическая антикоагулянтная терапия гепарином или АВК в зависимости от срока беременности рекомендуется всем пациентам с ФП.	I	C
Рекомендации по ведению пациентов с активным кровотечением на терапии ОАК		
Пациентам с ФП и активным тяжелым кровотечением рекомендуется: • Отменить ОАК до тех пор, пока причина кровотечения не будет установлена и активное кровотечение не будет купировано, и • Немедленное выполнение специфических диагностических и лечебных вмешательств с целью выявления источника кровотечения и устранения причины.	I	C
Рекомендации по контролю частоты желудочковых сокращений у пациентов с ФП		
Бета-блокаторы, дилтиазем или верапамил рекомендуются как терапия первой линии для контроля ЧСС пациентам с ФП и ФВЛЖ $\geq 40\%$.	I	B
Бета блокаторы и/или дигоксин рекомендуются для контроля ЧСС пациентам с ФП и ФВЛЖ $< 40\%$.	I	B
Рекомендации по ведению пациентов с ФП во время беременности		
С целью контроля частоты рекомендуются селективные бета-блокаторы.	I	C
Рекомендации по контролю ритма		
Контроль ритма показан пациентам с симптомной ФП с целью улучшения симптомов и КЖ.	I	A
Рекомендации по кардиоверсии		
Пациентам с впервые выявленной ФП рекомендуется в/в введение вернакаланта (кроме пациентов с недавним ОКС или тяжелой СН), или флекаинида, или пропафенона (кроме пациентов с тяжелой структурной патологией сердца).	I	A
В/в введение амиодарона для кардиоверсии ФП рекомендуется пациентам с СН или структурной патологией сердца, если клиническая картина позволяет отсроченную кардиоверсию.	I	A
Кардиоверсия ФП (электрическая или фармакологическая) рекомендуется симптомным пациентам с персистирующей ФП как часть стратегии контроля ритма.	I	B
Фармакологическая кардиоверсия ФП показана только гемодинамически стабильным пациентам после оценки риска тромбоземболических осложнений.	I	B
Экстренная электрическая кардиоверсия рекомендуется пациентам с ФП и острой или прогрессирующей нестабильностью гемодинамики.	I	B
Пациентам с синдромом слабости синусового узла, нарушением АВ проведения или удлинением QTc (> 500 мсек) не следует рассматривать фармакологическую кардиоверсию до тех пор, пока риски проаритмических эффектов и брадикардии не будут изучены.	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с ФП во время беременности		
Немедленная электрическая кардиоверсия рекомендуется беременным с нестабильной гемодинамикой или наличием ФП с синдромом предвозбуждения желудочков.	I	C
Рекомендации по контролю ритма/катетерной абляции ФП		
Для принятия решения о катетерной абляции ФП рекомендуется учесть и обсудить с пациентом риски, ассоциированные с процедурой, и большие факторы риска рецидива ФП после абляции.	I	B
Катетерная абляция ФП после неэффективной медикаментозной антиаритмической терапии		
Катетерная ИЛВ с целью контроля ритма после неэффективности или непереносимости ААП I и III классов рекомендуется для улучшения симптомов рецидива ФП пациентам с:	I	
• Пароксизмальной ФП, или		A
• Персистирующей ФП без больших факторов риска рецидива, или		A
• Персистирующей ФП с большими факторами риска рецидива.		B
Терапия первой линии		
Катетерная абляция ФП рекомендуется для устранения дисфункции ЛЖ пациентам, у которых высоко вероятно развитие тахи-индуцированной кардиомиопатии, независимо от клинической картины.	I	B
Методы и методики		
Электрическую ИЛВ рекомендуется выполнять во время всех процедур абляции ФП.	I	A
Изменение образа жизни и другие стратегии лечения, направленные на улучшение результата абляции		
Рекомендуется снижение массы тела пациентам с ожирением и ФП, в частности если пациенты направляются на абляцию ФП.	I	B
Как часть стратегии контроля ритма рекомендуются строгий контроль факторов риска и устранение триггеров.	I	B
Рекомендации по долгосрочной антиаритмической терапии		
Флекаинид или пропафенон рекомендуются для длительного контроля ритма пациентам с ФП и нормальной функцией ЛЖ без структурной патологии сердца, включая значимую ГЛЖ и ишемию миокарда.	I	A
Дронедазон рекомендуется для длительного контроля ритма пациентам с ФП и: • Нормальной или немного сниженной (но стабильной) функцией ЛЖ или • СНсФВ, ИБС или КПС.	I	A
Амиодарон рекомендуется для длительного контроля ритма всем пациентам с ФП, включая пациентов с СНнФВ. Однако из-за высокого риска развития внесердечных токсических эффектов следует рассмотреть другие ААП в качестве первой линии терапии, когда это возможно.	I	A

Пациентам, получающим соталол, рекомендуется тщательный контроль интервала QT, калия сыворотки, КлКр и других факторов риска развития аритмогенного эффекта.	I	B
Медикаментозная терапия ААП не рекомендуется пациентам с постоянной ФП, у которых проводится контроль частоты, и пациентам с серьезными нарушениями проводимости при отсутствии антибрадикардитической стимуляции.	III	C
Рекомендации по изменению образа жизни и лечению факторов риска и сопутствующих заболеваний у пациентов с ФП		
Выявление и лечение факторов риска и сопутствующих заболеваний как неотъемлемая часть алгоритма лечения ФП рекомендуется всем пациентам с ФП.	I	B
Для снижения бремени ФП и выраженности симптомов рекомендуется модификация образа жизни и прицельное лечение интеркуррентных состояний.	I	B
Внеплановый скрининг ФП рекомендуется всем пациентам с АГ.	I	B
Пациентам с АГ и ФП рекомендуется тщательный контроль АД с целью профилактики рецидивов ФП, инсульта и кровотечения.	I	B
Рекомендации по спортивной активности у пациентов с ФП		
Рекомендуется информировать профессиональных спортсменов о том, что длительные и интенсивные занятия спортом могут способствовать развитию ФП, в то время как физическая активность умеренной интенсивности рекомендуется для профилактики ФП.	I	B
Рекомендации по ведению пациентов с послеоперационной ФП		
Рекомендуется периоперационная терапия амиодароном или бета-блокаторами для профилактики послеоперационной ФП после кардиохирургических вмешательств.	I	A
Бета-блокаторы для профилактики послеоперационной ФП не должны рутинно назначаться пациентам, перенесшим внесердечные хирургические вмешательства.	III	B
Рекомендации по ФП относительно различий, связанных с полом		
Пациентам женского и мужского пола рекомендуется предлагать аналогичные методы обследования и лечения с целью профилактики инсульта и других осложнений ФП.	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонисты витамина К, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, в/в — внутривенный, ВТД — время в терапевтическом диапазоне, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАТ — двойная антиагрегантная (антитромботическая) терапия, ИАУ — имплантированные антиаритмические устройства, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛВ — изоляция легочных вен, КЖ — качество жизни, КлКр — клиренс креатинина, КПС — клапанные пороки сердца, ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, НМГ — низкомолекулярные гепарины, НОАК — не-витамин К-зависимые пероральные антикоагулянты, НФГ — нефракционированный гепарин, ОАК — пероральные антикоагулянты, ОКС — острый коронарный синдром, ПИСП — показатели исходов, сообщаемые пациентами, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТП — трепетание предсердий, УЛП — ушко левого предсердия, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭЧПР — эпизоды частого предсердного ритма, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, возраст ≥75 лет, сахарный диабет, инсульт, сосудистые заболевания, возраст 65-74 года, пол (женщины), EHRA — European Heart Rhythm Association, Европейская ассоциация сердечного ритма, P2Y₁₂ — рецептор тромбоцитов, QTc — скорректированный интервал QT.

21. Дополнительные данные

Дополнительные данные (рисунки, таблицы, текст, дополняющий основной материал) доступны на сайте *European Heart Journal* и на сайте EOK (www.escardio.org/guidelines).

22. Приложение

Аффилиации авторов/членов Рабочей группы: Nikolaos Dagres, Department of Electrophysiology, Heart Center Leipzig at the University of Leipzig, Leipzig, Germany; Elena Arbelo, Arrhythmia Department, Cardiovascular Institute, Hospital Clinic de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; Jeroen J. Bax, Cardiology, Leiden University Medical Center, Leiden, Netherlands; Carina Blomström-Lundqvist, Department of Medical Science and Cardiology, Medicine, Uppsala, Sweden; Giuseppe Boriani, Cardiology Division, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Policlinico di Modena, Modena, Italy; Manuel Castella¹, Cardiovascular Surgery, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain;

Gheorghe-Andrei Dan, Cardiology Department, Internal Medicine Clinic, 'Carol Davila' University of Medicine, Colentina University Hospital, Bucharest, Romania; Polychronis E. Dilaveris, 1st University Department of Cardiology, National & Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens, Attica, Greece; Laurent Fauchier, Department of Cardiology, Centre Hospitalier Universitaire Trousseau and University of Tours, Tours, France; Gerasimos Filippatos, Department of Cardiology, Attikon University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece; Jonathan M. Kalman, Department of Cardiology, Royal Melbourne Hospital and University of Melbourne, Melbourne, Australia; Mark La Meir¹, Cardiac surgery, UZ Brussel, Brussels, Belgium; Deirdre A. Lane, Liverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; Jean-Pierre Lebeau, Department of General Practice, University of Tours, Tours, France; Maddalena Lettino, Cardiovascular, San Gerardo Hospital, ASST-Monza, Monza, Italy; Gregory Y. H. Lip, Liverpool

Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, United Kingdom, and Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Denmark; **Fausto J. Pinto**, Cardiology, CCUL, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal; **G. Neil Thomas**, Institute of Applied Health Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; **Marco Valgimigli**, Cardiocentro Ticino, Lugano, Switzerland; **Isabelle C. Van Gelder**, Department of Cardiology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, Groningen, Netherlands; **Bart P. Van Putte**¹, Cardiothoracic Surgery, St Antonius Hospital, Nieuwegein, Netherlands; **Caroline L. Watkins**, Faculty of Health and Wellbeing, University of Central Lancashire, Preston, United Kingdom.

¹**Представители Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов (EACTS)**

Комитет ЕОК по практическим рекомендациям (КПР): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национальные кардиологические сообщества ЕОК, принявшие участие в рецензировании текста Рекомендаций ESC 2020 по диагностике и лечению пациентов с фибрилляцией предсердий:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Tahar Delassi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak S. Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Daniel Scherr; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alexandr Chasnoits; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Elnur Smajić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Tchavdar Shalganov; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology,

Panayiotis Avraamides; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Josef Kautzner; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Christian Gerdes; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmad Abd Alaziz; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Priit Kampus; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pekka Raatikainen; **France:** French Society of Cardiology, Serge Boveda; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Giorgi Papiashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Lars Eckardt; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Vassilios P. Vassilikos; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Zoltán Csanádi; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, David O. Arnar; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Joseph Galvin; **Israel:** Israel Heart Society, Alon Barsheshet; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Pasquale Caldarola; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Oskars Kalejs; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Mario Njeim; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Aras Puodziukynas; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Laurent Groben; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Mark A. Sammut; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Aurel Grosu; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Abdelhamid Moustaghfir; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Natasja de Groot; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Lidija Poposka; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Ole-Gunnar Anfinnsen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Przemyslaw P. Mitkowski; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Diogo Magalhães Cavaco; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Calin Siliste; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Evgeny N. Mikhaylov; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Luca Bertelli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Dejan Kojic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Robert Hatala; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Fernando Arribas; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Tord Juhlin; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Christian Sticherling; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Ilyas Atar; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Oleg Sychoy; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Matthew G. D. Bates; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Nodir U. Zakirov.

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте ЕОК www.escardio.org/guidelines.



Рекомендации ESC по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца 2020

Рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца

Одобрено: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD)

Авторы/члены Рабочей группы: Helmut Baumgartner* (Председатель) (Германия), Julie De Backer* (Председатель) (Бельгия), Sonya V. Babu-Narayan (Великобритания), Werner Budts (Бельгия), Massimo Chessa¹ (Италия), Gerhard-Paul Diller (Германия), Bernard Jung (Франция), Jolanda Kluijn (Нидерланды), Irene M. Lang (Австрия), Folkert Meijboom (Нидерланды), Philip Moons (Бельгия), Barbara J. M. Mulder (Нидерланды), Erwin Oechslin (Канада), Jolien W. Roos-Hesselink (Нидерланды), Markus Schwerzmann (Швейцария), Lars Sondergaard (Дания), Katja Zeppenfeld (Нидерланды).

Рецензенты: Sabine Ernst (координатор рецензирования КПР) (Великобритания), Magalie Ladouceur (координатор рецензирования КПР) (Франция), Victor Aboyans (Франция), David Alexander (Великобритания), Ruxandra Christodorescu (Румыния), Domenico Corrado (Италия), Michele D'Alto (Италия), Natasja de Groot (Нидерланды), Victoria Delgado (Нидерланды), Giovanni Di Salvo (Великобритания), Laura Dos Subira (Испания), Andreas Eicken¹ (Германия), Donna Fitzsimons (Великобритания), Alexandra A. Frogoudaki (Греция), Michael Gatzoulis (Великобритания), Stephane Heymans (Нидерланды/Бельгия), Jürgen Hörer (Германия), Lucile Houyel (Франция), Guillaume Jondeau (Франция), Hugo A. Katus (Германия), Ulf Landmesser (Германия), Basil S. Lewis (Израиль), Alexander Lyon (Великобритания), Christian E. Mueller (Швейцария), Darren Mylotte (Ирландия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Marco Roffi (Швейцария), Raphael Rosenhek (Австрия), Evgeny Shlyakhto (Россия), Iain A. Simpson (Великобритания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Christian Tobias Torp-Pedersen (Дания), Rhian M. Touyz (Великобритания), Alexander Van De Bruene (Бельгия).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines.

Дополнительные данные Раздела 17 — Врожденные пороки сердца у детей и взрослых <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-part-24>.

*Адреса для переписки: Helmut Baumgartner, Department of Cardiology III: Adult Congenital and Valvular Heart Disease, University Hospital Muenster, Albert Schweitzer Campus 1, Building A1, D-48149, Muenster, Germany. Tel: +49 251 83 46110, Fax: +49 251 83 46109, E-mail: helmut.baumgartner@ukmuenster.de. Julie De Backer, Department of Cardiology, Ghent University Hospital, C. Heymanslaan 10, 9000 Ghent. Tel: +32 9 332 56 27, E-mail: Julie.debacker@ugent.be.

ESC Комитет по Практическим Рекомендациям (КПР), список рецензентов от национальных кардиологических сообществ и члены Рабочей группы представлены в Приложении.

¹Представляет AEPC.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации: Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Советы: Council for Cardiology Practice, Council of Cardio-Oncology, Council on Valvular Heart Disease.

Рабочие группы ESC: Adult Congenital Heart Disease, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Development Anatomy and Pathology, e-Cardiology, Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function.

Содержание данных Рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), опубликова-

но исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую *European Heart Journal* и официально уполномоченную ESC рассматривать подобные заявки (journals.permissions@oup.com).

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESC и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. ESC не несет ответственности в случае противоречий, расхождений и/или неоднозначных моментов между ESC Рекомендациями и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении правильного использования стратегий медицинского обслуживания и лечения. Медицинским работникам следует придерживаться ESC Рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. ESC Рекомендации не освобождают медицинских работников от ответственности за тщательное ознакомление с соответствующими официальными обновленными рекомендациями или руководящими принципами, подготовленными компетентными органами здравоохранения, для применения персонализированного подхода при лечении каждого пациента в свете научно принятых данных в соответствии с этическими и профессиональными обязательствами. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

©Европейское общество кардиологов 2020. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Ключевые слова: руководства, пороки сердца (клапанная болезнь сердца), заболевание, взрослые, диагностика, визуализация, поздние осложнения, лечение, хирургическое вмешательство на клапанах сердца, катетеризация, ведение пациентов, рекомендации.

Оригинальная публикация: Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al., ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). European Heart Journal. 2021;42(6):563-645. doi:10.1093/eurheartj/ehaa554

Адаптированный перевод на русский язык: Большакова О.О., профессор кафедры факультетской терапии ИМО ФБГУ НМИЦ В.А. Алмазова, Стовпюк О.Ф., м.н.с. НИЛ интервенционной аритмологии.

Рецензент: Иртюга О.Б. к.м.н., доцент кафедры кардиологии ИМО ФБГУ НМИЦ В.А. Алмазова, зав. НИЛ врожденных и приобретенных пороков сердца.

Для цитирования: Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al., от имени рабочей группы ESC. Рекомендации ESC по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4702. doi:10.15829/1560-4071-2021-4702

2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease

The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD).

Keywords: guidelines, congenital heart disease, disease, adult, diagnosis, imaging, late complications, medical treatment, congenital cardiac surgery, catheter intervention, patient follow-up, recommendations.

For citation: Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al., ESC Scientific Document Group, 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital

heart disease: The Task Force for the management of adult congenital heart disease of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4702. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4702

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	336
1. Преамбула	336
2. Введение	338
2.1. Зачем нужны новые Рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца?	338
2.2. Содержание данных Рекомендаций	338
2.3. Новый формат Рекомендаций	338
2.4. Как пользоваться Рекомендациями	338
2.5. Что нового в Рекомендациях 2020 года?	338
3. Общие аспекты	342
3.1. Распространенность врожденных пороков сердца среди взрослых	342
3.2. Организация медицинской помощи	342
3.3. Диагностический подход	343
3.3.1. ЭхоКГ	345
3.3.2. МРТ сердца	346
3.3.3. КТ сердечно-сосудистой системы	346
3.3.4. КРТ	347
3.3.5. Катетеризация полостей сердца	347
3.3.6. Биомаркеры	347
3.4. Терапия	348
3.4.1. СН	348
3.4.2. Нарушения ритма и внезапная сердечная смерть	349
3.4.2.1. Субстраты аритмии	349
3.4.2.2. Обследование пациентов с подозрением или с выявленными нарушениями ритма и лечение аритмий	350
3.4.2.3. Дисфункция синусового узла, АВ блокада и нарушение проведения по пучку Гиса	351
3.4.2.4. ВСС и стратификация риска	351

3.4.3. ЛГ.....	352
3.4.3.1. Введение и классификация	352
3.4.3.2. Диагностика.....	353
3.4.3.2.1. Диагностический подход к ЛГ у взрослых пациентов с ВПС.....	353
3.4.3.2.2. Оценка риска.....	354
3.4.3.3. Терапевтическое ведение взрослых пациентов с ВПС и ЛГ.....	354
3.4.3.3.1. Экспертные центры	354
3.4.3.3.2. Общие мероприятия	354
3.4.3.3.3. Антикоагулянтная терапия	354
3.4.3.3.4. Коррекция шунтов	354
3.4.3.3.5. Медикаментозная терапия ЛАГ.....	354
3.4.4. Хирургическое лечение	356
3.4.5. Катетерные вмешательства	356
3.4.6. ИЭ.....	356
3.4.7. Антитромботическая терапия	357
3.4.8. Ведение пациентов с цианозом	357
3.4.8.1. Механизмы адаптации	357
3.4.8.2. Полиорганные нарушения	357
3.4.8.3. Клинические проявления и течение.....	358
3.4.8.4. Поздние осложнения.....	358
3.4.8.5. Диагностические аспекты	359
3.4.8.6. Особенности забора лабораторных образцов и трактовки результатов.....	359
3.4.8.7. Показания к вмешательствам	359
3.4.8.8. Медикаментозная терапия	359
3.4.8.9. Рекомендации по наблюдению.....	360
3.4.8.10. Дополнительные положения	360
3.5. Дополнительные положения	360
3.5.1. Половые различия.....	360
3.5.2. ВПС у пожилых пациентов	361
3.5.3. Планирование и проведение ухода в терминальной стадии болезни	361
3.5.4. Страхование и трудоустройство.....	361
3.5.5. Физическая активность и занятия спортом	362
3.5.6. Несердечные вмешательства	362
3.5.7. Беременность, контрацепция и генетическое консультирование	362
3.5.7.1. Беременность и контрацепция	362
3.5.7.2. Генетическое консультирование и риск наследственной передачи	364
4. Отдельные формы пороков	365
4.1. Дефект межпредсердной перегородки и аномальное впадение легочных вен	365
4.1.1. Введение и общие положения	365
4.1.2. Клинические проявления и течение	365
4.1.3. Диагностика	365
4.1.4. Хирургическое/катетерное вмешательство.....	366
4.1.5. Специфические аспекты изолированного аномального дренажа легочных вен	368
4.1.6. Рекомендации по наблюдению за пациентами.....	368
4.1.7. Дополнительные положения.....	368
4.2. Дефект межжелудочковой перегородки	369
4.2.1. Введение и общие положения	369
4.2.2. Клинические проявления и естественное течение	369
4.2.3. Диагностика	370
4.2.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	370
4.2.5. Наблюдение	370
4.2.6. Дополнительные положения	371
4.3. Открытый атриовентрикулярный канал.....	371
4.3.1. Введение и общие положения	371
4.3.2. Клинические проявления и естественное течение	372
4.3.3. Диагностика	372
4.3.4. Хирургические/катетерные вмешательства.....	372
4.3.5. Наблюдение	373
4.3.6. Дополнительные положения	373
4.4. Открытый артериальный проток.....	373
4.4.1. Введение и общие положения	373
4.4.2. Клинические проявления и естественное течение	373
4.4.3. Диагностика	374
4.4.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	374
4.4.5. Наблюдение	374
4.4.6. Дополнительные положения	374
4.5. Обструкция выносящего тракта левого желудочка	375

4.5.1. Клапанный АС	375
4.5.1.1. Введение и общие положения	375
4.5.1.2. Клинические проявления и естественное течение	375
4.5.1.3. Диагностический подход	375
4.5.1.4. Медикаментозная терапия	376
4.5.1.5. Хирургическое/катетерное вмешательство	376
4.5.1.6. Наблюдение	377
4.5.1.7. Дополнительные положения	377
4.5.2. Надклапанный АС	377
4.5.2.1. Введение и общие положения	377
4.5.2.2. Клинические проявления и естественное течение	377
4.5.2.3. Диагностический подход	378
4.5.2.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	378
4.5.2.5. Наблюдение	379
4.5.2.6. Дополнительные положения	379
4.5.3. Субаортальный стеноз	379
4.5.3.1. Введение и общие положения	379
4.5.3.2. Клинические проявления и естественное течение	379
4.5.3.3. Диагностика	379
4.5.3.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	380
4.5.3.5. Наблюдение	380
4.5.3.6. Дополнительные положения	380
4.6. Коарктация аорты	380
4.6.1. Введение и общие положения	380
4.6.2. Клинические проявления и естественное течение	381
4.6.3. Диагностика	381
4.6.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	381
4.6.5. Наблюдение	382
4.6.6. Дополнительные положения	383
4.7. Заболевания аорты	383
4.7.1. Синдром Марфана и ассоциированные наследственные заболеваний грудной аорты	383
4.7.1.1. Введение и основные положения	383
4.7.1.2. Клинические проявления и естественное течение	384
4.7.1.3. Диагностика	384
4.7.1.4. Медикаментозная терапия	384
4.7.1.5. Хирургическое лечение	385
4.7.1.6. Наблюдение	385
4.7.1.7. Дополнительные положения	385
4.7.2. Бicuspidальный АК	385
4.7.3. Синдром Тернера	386
4.8. Обструкция выносящего тракта правого желудочка	387
4.8.1. Введение и общие положения	387
4.8.2. Клинические проявления и естественное течение	387
4.8.3. Диагностика	387
4.8.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	388
4.8.5. Наблюдение	389
4.8.6. Дополнительные положения	389
4.9. Аномалия Эбштейна	389
4.9.1. Введение и общие положения	389
4.9.2. Клинические проявления и естественное течение	390
4.9.3. Диагностика	390
4.9.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	390
4.9.5. Наблюдение	391
4.9.6. Дополнительные положения	391
4.10. Тетрада Фалло	391
4.10.1. Введение и основные положения	391
4.10.2. Клинические проявления и естественное течение	392
4.10.3. Диагностический подход при корригированной ТФ	393
4.10.4. Поздние хирургические/катетерные вмешательства	394
4.10.5. Показания к ЭФИ и имплантации ИКД	395
4.10.6. Наблюдение	395
4.10.7. Дополнительные положения	395
4.11. Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки	396
4.11.1. Введение и общие положения	396
4.11.2. Клинические проявления и естественное течение	396
4.11.3. Диагностика	396
4.11.4. Хирургическое/катетерное вмешательство	397

4.11.5. Наблюдение	397
4.11.6. Дополнительные положения	397
4.12. Транспозиция магистральных артерий.....	397
4.12.1. Введение и основные положения.....	397
4.12.2. Операция переключения предсердий.....	399
4.12.2.1. Клинические проявления после операции переключения предсердий.....	399
4.12.2.2. Диагностика	399
4.12.2.3. Медикаментозное лечение	400
4.12.2.4. Хирургические/катетерные вмешательства	400
4.12.3. Операция артериального переключения.....	401
4.12.3.1. Клинические проявления после артериального переключения	401
4.12.3.2. Диагностика	401
4.12.3.3. Хирургические/катетерные вмешательства	401
4.12.4. Операция Растелли.....	402
4.12.4.1. Клинические проявления после операции Растелли.....	402
4.12.4.2. Диагностика	402
4.12.4.3. Хирургические/катетерные вмешательства	402
4.12.5. Наблюдение (независимо от типа реконструктивной операции)	403
4.12.6. Дополнительные положения.....	403
4.13. Корригированная транспозиция магистральных артерий	403
4.13.1. Введение и общие положения	403
4.13.2. Клинические проявления и естественное течение	403
4.13.3. Диагностика.....	403
4.13.4. Медикаментозное лечение.....	403
4.13.5. Хирургические/катетерные вмешательства	404
4.13.6. Наблюдение	404
4.13.7. Дополнительные положения.....	404
4.14. Конduit между правым желудочком и легочной артерией	404
4.14.1. Введение и общие положения	404
4.14.2. Диагностика.....	405
4.14.3. Хирургические/катетерные вмешательства	405
4.14.4. Наблюдение	405
4.14.5. Дополнительные положения	405
4.15. Единственный желудочек сердца	406
4.15.1. Введение и общие положения	406
4.15.2. Клинические проявления и естественное течение	406
4.15.3. Диагностика.....	407
4.15.4. Консервативное лечение.....	408
4.15.5. Наблюдение	408
4.15.6. Дополнительные положения.....	408
4.16. Пациенты, перенесшие операцию Фонтена	409
4.16.1. Введение и общие положения	409
4.16.2. Клинические проявления и естественное течение	409
4.16.3. Диагностика.....	410
4.16.4. Медикаментозная терапия.....	410
4.16.5. Хирургические/интервенционные вмешательства.....	411
4.16.6. Наблюдение	411
4.16.7. Дополнительные положения.....	412
4.17. Аномалии коронарных артерий.....	412
4.17.1. Введение и общие положения	412
4.17.1.1. Аномальное отхождение КА от ЛА.....	412
4.17.1.2. Аномальное отхождение КА от аорты.....	412
4.17.1.3. Фистулы КА	413
4.17.2. Диагностика	413
4.17.3. Хирургическое лечение	413
5. Индикаторы качества	413
6. Недостатки рекомендаций	414
6.1. Общие положения	414
6.1.1. Организация медицинской помощи и обследование пациентов	414
6.1.2. СН.....	414
6.1.3. Нарушения ритма.....	414
6.1.4. ЛАГ.....	414
6.1.5. Пациенты с цианозом	414
6.2. Отдельные дефекты.....	414
6.2.1. Пороки с шунтами	414
6.2.2. Обструкция ВТЛЖ и коарктация аорты	415
6.2.3. Аортопатии.....	415

6.2.4. Обструкция ВТПЖ	415
6.2.5. Аномалия Эбштейна	415
6.2.6. ТФ	415
6.2.7. Транспозиция крупных сосудов	415
6.2.8. Корригированная ТМА	415
6.2.9. ЕЖС и операция Фонтена	415
6.2.10. Аномалии КА	416
7. Ключевые положения	416
7.1. Общие аспекты	416
7.1.1. Организация медицинской помощи и обследование пациентов	416
7.1.2. СН	416
7.1.3. Нарушения ритма	416
7.1.4. ЛАГ	416
7.1.5. Пациенты с цианозом	416
7.2. Отдельные дефекты	417
7.2.1. Пороки с шунтами	417
7.2.2. Обструкция ВТЛЖ	417
7.2.3. Коарктация аорты	417
7.2.4. Аортопатии	417
7.2.5. Обструкция ВТПЖ	417
7.2.6. Аномалия Эбштейна	417
7.2.7. ТФ	417
7.2.8. ТМА	417
7.2.9. Корригированная ТМА	418
7.2.10. ЕЖС и операция Фонтена	418
7.2.11. Аномалии КА	418
8. Что делать и чего делать не следует — ключевые положения Рекомендаций	418
9. Приложение	421

Список сокращений и условных обозначений

АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия	ЛЖ — левый желудочек
АВУРТ — атриовентрикулярная узловатая реципрокная тахикардия	ЛП — левое предсердие
АВ — атриовентрикулярный	ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
АГ — артериальная гипертензия	МНО — международное нормализованное отношение
АД — артериальное давление	МНУП — мозговой натрийуретический пептид
АК — аортальный клапан	МРТ — магнитно-резонансная томография
АКШ — аортокоронарное шунтирование	МС — митральный стеноз
АР — аортальная регургитация	НОАК — новые оральные антикоагулянты
АС — аортальный стеноз	НПВ — нижняя полая вена
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II	ОАП — открытый артериальный проток
БАЛКА — аорто-легочные коллатеральные артерии	ПЖ — правый желудочек
ВПВ — верхняя полая вена	ПК — пульмональный клапан
ВПС — врожденный порок сердца	ПП — правое предсердие
ВСС — внезапная сердечная смерть	ПР — пульмональная регургитация
ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка	ПРТ — предсердная ре-ентри тахикардия
ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка	ПС — пульмональный стеноз
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	ПТ — предсердная тахикардия
ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки	ПЭС — программированная электрокардиостимуляция
ДМПП — дефект межпредсердной перегородки	СВТ — суправентрикулярная тахикардия
ЕЖС — единственный желудочек сердца	СН — сердечная недостаточность
ЕОК, ESC — Европейское общество кардиологов	ТК — трикуспидальный клапан
ЖТ — желудочковая тахикардия	ТМА — транспозиция магистральных артерий
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ТП — трепетание предсердий
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ТР — трикуспидальная регургитация
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ТФ — тетрада Фалло
ИЭ — инфекционный эндокардит	ТШХ — тест с 6-ти минутной ходьбой
КА — коронарная артерия	ФВ — фракция выброса
КПР — Комитет по практическим рекомендациям	ФЖ — фибрилляция желудочков
КРТ — кардиореспираторный нагрузочный тест	ФП — фибрилляция предсердий
КСД — конечно-систолический диаметр	ЭКГ — электрокардиограмма
КТ — компьютерная томография	ЭКС — электрокардиостимулятор
ЛА — легочная артерия	ЭФИ — электрофизиологическое исследование
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	ЭхоКГ — эхокардиография
ЛАД — легочное артериальное давление	3D — трехмерный
ЛГ — легочная гипертензия	

1. Преамбула

Рекомендации суммируют и оценивают существующие данные для того, чтобы помочь специалистам в области здравоохранения выбрать наилучшую стратегию лечения для каждого пациента с конкретным заболеванием. Рекомендации должны помогать врачам в принятии решения в их повседневной практике. Однако окончательное решение, касающееся конкретного пациента, должно быть принято лечащим врачом в процессе обсуждения его с больным.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ЕОК, ESC), а также рядом других обществ и организаций было опубликовано большое количество рекомендаций. Поскольку они оказывают влияние на клиническую практику, были разработаны критерии качества для разработки рекомендаций, чтобы сделать все решения понятными пользователям. Требования, предъявляемые к созданию и опубликованию рекомендаций ЕОК, представлены на Интернет-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации

ЕОК представляют официальную позицию ЕОК по данной теме и регулярно обновляются.

Помимо издания Клинических рекомендаций, ЕОК реализует программу международных регистров EurObservational Research Programme по сердечно-сосудистым заболеваниями и вмешательствам, которые необходимы для того, чтобы оценить процессы диагностики и лечения, использования доступных ресурсов и приверженности к Рекомендациям. Цель регистров — обеспечить точную оценку состояния медицинской практики в Европе и во всем мире на основании качественного сбора данных в ходе рутинной клинической практики.

Кроме того, ЕОК разработало и использовало в данном документе ряд индикаторов качества (QI), которые служат показателем степени внедрения Рекомендаций и могут быть использованы ЕОК, стационарами и специалистами в области здравоохранения с целью оценки клинической практики, а также могут применяться в образовательных программах вместе с ключевыми положениями рекомендаций для повышения качества оказания помощи и улучшения прогноза.

Члены данной Рабочей группы были избраны ЕОК, в т.ч. из соответствующих специализированных групп, чтобы представлять профессионалов, вовлеченных в процесс оказания медицинской помощи пациентам с конкретной патологией. Избранные эксперты осуществили всестороннюю оценку опубликованных данных, касающихся ведения пациентов с данной патологией в соответствии с политикой Комитета по практическим рекомендациям (КПР) ЕОК. Проведена критическая оценка диагностических и терапевтических методов, в т.ч. определено соотношение риск-польза. Уровень доказательности и сила рекомендаций для каждой опции были взвешены и классифицированы в соответствии с существующими шкалами, как указано ниже.

Группы экспертов, участвовавших в написании и рецензировании документа, предоставили данные о любых отношениях, которые могли бы быть восприняты в качестве реального или потенциального конфликта интересов. Эти формы были оценены в соответствии с правилами ЕОК, касающимися декларирования конфликта интересов, и их можно найти на Интернет-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). Этот процесс гарантирует прозрачность и предупреждает предвзятость в ходе написания или рецензирования. О любых изменениях в декларации о конфликте интересов, возникавших в процессе работы над документом, необходимо было сообщать в ЕОК. Рабочая группа получала финансовую поддержку исключительно от ЕОК без привлечения представителей бизнеса в здравоохранении.

КПР ЕОК осуществляет наблюдение и координацию процесса подготовки новых рекомендаций рабочими группами, экспертными группами или

согласительными комиссиями. Комитет также несет ответственность за поддержку рекомендаций. Рекомендации ЕОК подвергаются всестороннему рецензированию со стороны Комитета и внешних экспертов. После соответствующего рецензирования Рекомендации должны быть одобрены всеми экспертами Рабочей группы. Окончательная редакция документа одобряется КПР и направляется для публикации в *European Heart Journal*. Рекомендации публикуются после тщательного анализа научных и медицинских данных и доказательной базы, доступных на момент создания документа.

Задача разработки Рекомендаций не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии сокращены и потому при необходимости нужно обращаться к полной версии, которая свободно доступна на сайтах ЕОК и *European Heart Journal*. Национальные общества, входящие в ЕОК, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ЕОК. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Медицинским работникам рекомендуется полностью учитывать Рекомендации ЕОК при вынесении клинических заключений, а также при планировании и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Доказано и/или общепризнано, что данный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны и имеют преимущества	Показано/рекомендовано
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или вмешательства	
Класс IIa	Большинство данных/мнений свидетельствует о пользе/эффективности	Должно быть обсуждено
Класс IIb	Данные/мнения о пользе/эффективности менее убедительны	Может быть обсуждено
Класс III	Доказано и/или общепризнано, что данный метод лечения или вмешательство не полезны/эффективны, а в ряде случаев могут быть опасны	Не рекомендовано

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

Тем не менее Рекомендации ЕОК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие соответствующих решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и после консультации с этим пациентом или лицом, осуществляющим уход за ним, где это уместно и/или необходимо. Также медицинский работник обязан проверить соответствие лекарств и устройств на момент выписывания рецептов правилам, установленным законодательством своей страны.

2. Введение

2.1. Зачем нужны новые Рекомендации по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца?

Поскольку предыдущая версия Рекомендаций по ведению взрослых с врожденными пороками сердца (ВПС) была опубликована в 2010г, появились новые данные, касающиеся этой группы пациентов, особенно в отношении техники чрескожных вмешательств и стратификации риска применительно ко времени выполнения хирургических и катетерных процедур, а также медикаментозного лечения. Все это сделало необходимым пересмотр рекомендаций.

Поскольку в настоящее время возросло количество пациентов с ВПС пожилого возраста, включая преклонный, термин “выросшие ВПС” больше не представляется подходящим и поэтому был заменен на взрослый ВПС по всему документу. Это также находится в соответствии с международной литературой.

2.2. Содержание данных Рекомендаций

Принятие решения о ведении взрослых с ВПС включает точную диагностику, время хирургического вмешательства, оценку рисков и выбор наиболее адекватного варианта инвазивной процедуры. Кроме того, обсуждаются специфические аспекты медикаментозного лечения таких состояний как сердечная недостаточность (СН), легочная гипертензия (ЛГ) и применения антикоагулянтов.

Данные рекомендации сфокусированы на лечении взрослых пациентов с ВПС, для более детальной информации, касающейся инфекционного эндокардита (ИЭ), изолированных клапанных пороков и заболеваний аорты, следует обращаться к соответствующим рекомендациям, опубликованным ЕОК.

2.3. Новый формат Рекомендаций

Новые Рекомендации были адаптированы для облегчения их использования в клинической практике, а также с целью удовлетворения потребности читателя в сжатых и четких рекомендациях. А конце документа Раздел 5 предлагает темы для дальнейшего изучения, а в Разделе 6 суммированы ключевые положения. Для получения более широкой информации следует обратиться к Руководству ЕОК по сердечно-сосудистым заболеваниям [1].

2.4. Как пользоваться Рекомендациями

Члены Комитета подчеркивают, что на принятие окончательного решения относительно выбора адекватного лечения для конкретного пациента в определенном регионе оказывают влияние многие факторы. Эти факторы включают доступность диагностического оборудования, квалификацию кардиологов и хирургов, особенно в области хирургии врожденных заболеваний сердца и чрескожных вмешательств, и, что особенно важно, предпочтения хорошо информированных пациентов. Кроме того, из-за отсутствия доказательной базы в области ВПС у взрослых, большинство рекомендаций являются результатом мнения экспертов, основанного на данных ретроспективных и проспективных обсервационных исследований и регистров. Таким образом, отклонения от этих Рекомендаций может быть оправдано в некоторых клинических ситуациях.

2.5. Что нового в Рекомендациях 2020 года?

Пересмотренные рекомендации, новые рекомендации и новые концепции суммированы в таблице 3.

Таблица 3

Некоторые пересмотренные рекомендации (R), новые рекомендации (N) и новые концепции

Аритмии	
N	В издании 2010г не было формальных рекомендаций, касающихся нарушений ритма, которые теперь включены в документ. Для детального ознакомления см. таблицы в Разделах 3.4.2 и 4.10. Наиболее существенные позиции: - Подчеркивается важность понимания причины, механизма возникновения аритмии, а также анатомических особенностей ВПС - Подчеркивается важность мультидисциплинарного подхода к выбору оптимального метода лечения аритмии до или одновременно с чрескожным или хирургическим вмешательством - Целесообразность проведения ранней катетерной абляции в качестве альтернативы длительному медикаментозному лечению симптомной СВТ или ЖТ, при условии, что процедура выполняется опытными специалистами - У пациентов с тетрадой Фалло и устойчивой ЖТ целесообразно провести коррекцию анатомических субстратов ЖТ до выполнения чрескожного или хирургического вмешательства на ВПЖ, поскольку такие вмешательства могут сделать недоступным субстрат ЖТ - Выявлена ассоциация между брадикардией и внутрипредсердной тахикардией ре-ентри, а также возможная польза имплантации К.
Синдром Эйзенменгера/ЛАГ	
N	Пациентам с ВПС и подтвержденной прекапиллярной ЛГ рекомендовать воздерживаться от беременности.
N	Всем больным с ЛАГ-ВПС рекомендовано проводить оценку риска.

N	Пациентам с низким и промежуточным риском после коррекции простых ВПС, имеющим прекапиллярную ЛГ, рекомендована пероральная комбинированная терапия, а пациентам с высоким риском следует начинать комбинированную терапию, включающую парентеральные простаноиды.	
R	Подчеркивается важность последовательной стратегической терапии ЛАГ при синдроме Эйзенменгера и использование ТШХ для принятия решения о начале лечения.	Пациентам с синдромом Эйзенменгера и сниженной толерантностью к физической нагрузке (ТШХ <450 м), следует начинать лечение с монотерапии антагонистом рецепторов к эндотелину с последующим назначением комбинированной терапии, если не достигнуто улучшение.
ВПС с шунтированием крови		
N	Пациентам с ВПС с шунтированием крови, имеющим признаки повышения давления в ЛА по данным неинвазивного обследования, необходимо провести инвазивную оценку ЛСС.	
N/R	Изменены рекомендации по закрытию шунтов (при Qp:Qs >1,5) в зависимости от расчетного ЛСС:	
	<3 ед. Вуда: класс I для ДМПП, ДМЖП и ОАП	
	3-5 ед. Вуда: класс IIa для ДМПП, ДМЖП и ОАП	
	>5 ед. Вуда при условии снижения до <5 на фоне таргетной терапии ЛАГ: класс IIb для ДМПП (только фенестрированные заплаты)	
	>5 ед. Вуда для ДМЖП и ОАП (принятие индивидуального решения для каждого пациента, в центрах экспертного класса); класс IIb	
	>5 ед. Вуда, несмотря на проведение таргетной терапии ЛАГ: класс III для ДМПП.	
N	Пациентам с ДМПП и дисфункцией ЛЖ рекомендуется проведение инвазивного обследования, а также следует тщательно взвесить вероятность благоприятного исхода при устранении шунта слева-направо, поскольку возможно негативное влияние закрытия ДМПП на прогноз за счет повышения давления наполнения (следует решить: полное закрытие дефекта, использование фенестрированной заплаты или отказ от вмешательства).	
N	Учитывается старший возраст пациентов при принятии решения о хирургической коррекции ДМПП.	У пожилых пациентов, которым невозможно провести закрытие дефекта эндоваскулярно, следует тщательно проанализировать соотношение хирургического риска и потенциальной пользы от закрытия ДМПП.
R	Транскатетерное закрытие ДМЖП стало альтернативой хирургической коррекции у некоторых больных, особенно при резидуальном ДМЖП.	Транскатетерное закрытие ДМЖП стало альтернативой, особенно при резидуальном дефекте, при наличии технических сложностей хирургической коррекции, а также при мышечном типе дефекта, расположенном центрально в межжелудочковой перегородке.
R	Определено требование к выполнению процедуры хирургом, специализирующимся в области лечения ВПС, при неполной форме АВК.	Хирургическое закрытие рекомендовано пациентам со значимой объемной перегрузкой ПЖ, вмешательство может быть выполнено только хирургом, специализирующимся в области лечения ВПС.
R	Наличие ФП или ЛГ определено в качестве показателя для пластики клапана при АВК.	В отсутствие симптомов у пациентов с выраженной АВ клапанной регургитацией, сохранной функцией ЛЖ (КСД ЛЖ <45 мм и/или ФВ ЛЖ >60%), высокой вероятностью успешной пластики клапана и низким хирургическим риском, следует оценить целесообразность вмешательства при наличии ФП или уровня систолического давления в ЛА >50 мм рт.ст.
R	Определены возможности закрытия ДМПП с помощью фенестрированной заплаты.	У пациентов с ЛСС >5 ед. Вуда можно использовать закрытие дефекта с помощью фенестрированной заплаты, если ЛСС снижается <5 ед. Вуда на фоне таргетной терапии ЛАГ и наличии значимого шунта слева-направо (Qp:Qs >1,5).
R	Наличие десатурации на фоне физической нагрузки включено в перечень противопоказаний к закрытию ДМПП, ДМЖП и ОАП.	Закрытие шунта не рекомендуется больным с тяжелой ЛАГ (ЛСС >5 ед. Вуда), проявляющейся десатурацией на фоне физической нагрузки.
Обструкция ВТЛЖ и аортопатии		
R	Повышение класса рекомендаций с IIa до I для инвазивного вмешательства при низкотоковом низогradientном АС.	Инвазивное вмешательство показано пациентам с тяжелым низкотоковым низогradientным АС (средний gradient <40 мм рт.ст.) со сниженной ФВ и наличием сократительного резерва, за исключением псевдотяжелого АС.
R	Снижен порог среднего gradientа давления для выполнения вмешательства по поводу обструкции ВТЛЖ с 50 до 40 мм рт.ст.	При симптомном течении клапанного, подклапанного или надклапанного АС и среднем gradientе давления >40 мм рт.ст. показано хирургическое лечение.
R	Уровень МНУП и повышение давления в ЛА включены в перечень показаний для вмешательства при клапанном АС.	Необходимость вмешательства должна быть обсуждена у бессимптомных пациентов с нормальной ФВ и при отсутствии отклонений во время теста с физической нагрузкой (см. Раздел 4.5.1), если хирургический риск низкий и имеется один из следующих признаков: • Существенное повышение уровня МНУП (более чем в 3 раза для соответствующего пола и возраста), подтвержденное при повторных определениях в отсутствие других причин. • Тяжелая ЛГ (систолическое давление в ЛА в покое >60 мм рт.ст., подтвержденное инвазивным измерением) в отсутствие других причин.
R	Подтверждение наличие gradientов давления с помощью инвазивных методов и предпочтительное использование стентирования при коарктации и рекоарктации при наличии технической возможности.	Пластика по поводу коарктации или рекоарктации (хирургическая или эндоваскулярная) показана пациентам с АГ и повышением gradientа между верхними и нижними конечностями, измеренным неинвазивно и подтвержденным инвазивной оценкой (разница пиковых gradientов давления ≥20 мм рт.ст.), предпочтение следует отдавать эндоваскулярной процедуре (стентированию) при наличии технической возможности.
N	Следует проводить эндоваскулярную процедуру (стентирование) пациентам с нормальным уровнем АД при увеличении gradientа между верхними и нижними конечностями, измеренным неинвазивно и подтвержденным инвазивной оценкой (разница пиковых gradientов давления ≥20 мм рт.ст.), если имеется техническая возможность.	
N	При аортопатии молодым пациентам с синдромом Марфана или другими наследственными заболеваниями грудной аорты, сопровождающимися расширением корня аорты, рекомендуется выполнять реимплантацию или аннулопластику, при условии их выполнения опытным хирургом.	

N	Хирургическое вмешательство должно быть рекомендовано пациентам с мутациями <i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i> (включая синдром Лоеса-Дитца) при наличии у них поражения корня аорты с максимальным диаметром на уровне синусов ≥ 45 мм.	
N	При синдроме Тернера необходимость проведения хирургического вмешательства по поводу аневризмы корня аорты и/или восходящей аорты должна быть обсуждена у женщин старше 16 лет, если ИРА >25 мм/м ² и имеются факторы риска, ассоциированные с диссекцией аорты.	
N	При синдроме Тернера хирургическое вмешательство по поводу аневризмы корня аорты и/или восходящей аорты может быть выполнено женщинам старше 16 лет, если ИРА >25 мм/м ² при отсутствии факторов риска, ассоциированных с диссекцией аорты.	
Обструкция ВТПЖ/тетрада Фалло/аномалия Эбштейна		
R	Изменение рекомендаций в отношении хирургического вмешательства при обструкции ВТПЖ в зависимости от симптомов.	Если хирургическая замена клапана является единственно возможным методом лечения, она показана симптомным пациентам с тяжелым стенозом. Если хирургическая замена клапана является единственно возможным методом лечения у пациентов с тяжелым стенозом и наличием клинических проявлений, она показана в случаях: • Объективного снижения толерантности к физической нагрузке • Нарушения функции ПЖ и/или прогрессирующей ТР до, как минимум, умеренной степени • Уровень систолического давления в ПЖ >80 мм рт.ст. • Наличия шунтирования крови справа-налево через ДМПП или ДМЖП.
R	Включение положения о предпочтительном выполнении катетерного вмешательства для имплантации клапана ЛА при тетраде Фалло.	При отсутствии естественного выносящего тракта следует отдавать предпочтение катетерной процедуре (транскатетерная имплантация клапана ЛА) при наличии технической возможности.
R	Определение дилатации ПЖ в условиях замены ПК при тетраде Фалло или при протезировании ВТПЖ.	Необходимость замены ПК следует рассмотреть у пациентов с бессимптомным течением при наличии тяжелой пульмональной регургитации и/или обструкции ВТПЖ на фоне прогрессирующей дилатации ПЖ с индексированным КСО ПЖ ≥ 80 мл/м ² и/или индексированным КДО ПЖ ≥ 160 мл/м ² и/или прогрессирования ТР до умеренной степени.
R	При наличии ДМПП у пациентов с аномалией Эбштейна необходимо учитывать риски возможного повышения давления в ПП и снижения сердечного выброса.	В случае подтвержденных системных эмболий, обусловленных парадоксальной эмболизацией, следует провести изолированное закрытие ДМПП/ООС, что требует тщательного обследования перед вмешательством для исключения повышения давления в ПП и снижения сердечного выброса. Если цианоз (сатурация кислорода в покое $>90\%$) является основной проблемой, может быть обсуждена необходимость изолированного закрытия ДМПП/ООС, что требует тщательного обследования перед вмешательством для исключения повышения давления в ПП и снижения сердечного выброса.
ТМА		
R	Изменен класс рекомендаций с I до IIa, касающихся пластики АВ клапана при ТМА/переключения предсердий у бессимптомных пациентов.	У пациентов с выраженной регургитацией на системном АВ ТК без значимой систолической дисфункции желудочка (ФВ $>40\%$) пластику или замену клапана следует обсуждать <i>вне зависимости от наличия симптомов</i> .
R	У пациентов с ТМА/переключением предсердий, которым требуется имплантация ЭКС/ИКД: необходимо учитывать наличие сброса крови в заплаты, формирующий внутрипредсердный тоннельзаплат.	У пациентов с сбросом крови в заплаты (дефекты), формирующий внутрипредсердный тоннель, которым требуется имплантация ЭКС/ИКД, следует выполнить закрытие дефекта при наличии технической возможности до введения трансвенозных электродов.
N	При корригированных ТМА и при наличии полной АВ блокады или потребности в стимуляции желудочков $>40\%$, должна быть обсуждена необходимость имплантации бивентрикулярного ЭКС.	
R	Пересмотрены показания к замене ТК при корригированных ТМА в зависимости от клинических проявлений и функции системного желудочка (уровень рекомендаций, касающихся симптомных пациентов с корригированными ТМА, изменен с IIa на I).	При <i>наличии симптомов</i> пациентам с тяжелой ТР и незначительно сниженной функцией системного ПЖ (ФВ $>40\%$) показана замена ТК. У <i>бессимптомных</i> пациентов с тяжелой ТР и прогрессирующей дилатацией и/или незначительно сниженной функцией системного ПЖ (ФВ $>40\%$) может быть рассмотрена замена ТК. При <i>наличии симптомов</i> у пациентов с тяжелой ТР и сниженной функцией системного ПЖ (ФВ $\leq 40\%$) может быть рассмотрена замена ТК.
R	Удалено положение об анатомическом восстановлении (предсердное + артериальное переключение) при корригированных ТМА.	
ЕЖС		
N	Взрослым пациентам, которым не была выполнена операция по поводу ЕЖС, или было проведено паллиативное лечение, рекомендуется проходить тщательное обследование в специализированных центрах, включающее мультимодальную визуализацию и инвазивные исследования, с целью определения вероятности положительного эффекта хирургических вмешательств или интервенционных процедур.	
Кровообращение (циркуляция) Фонтена		
N	Устойчивая предсердная аритмия с высоким АВ проведением представляет собой неотложное состояние и требует быстрого проведения электрической кардиоверсии.	
N	Терапия антикоагулянтами показана при наличии или анамнестическом указании на тромбы в предсердиях, предсердные аритмии или эпизоды тромбоэмболий.	

N	Женщинам с кровообращением Фонтена и при наличии любых осложнений не рекомендована беременность.
N	Проведение катетеризации полостей сердца рекомендуется в случаях появления необъяснимых отеков, снижения толерантности к физической нагрузке, появлении новых нарушений ритма, цианоза или кровохарканья.
N	У пациентов с аритмиями должна быть обсуждена необходимость электрофизиологического исследования и абляции (при наличии показаний).
N	Следует проводить регулярную оценку состояния печени (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, МРТ).
N	Антагонисты рецепторов к эндотелину и ингибиторы фосфодиэстеразы-5 могут быть назначены некоторым пациентам с повышенным давлением в ЛА/ЛСС в отсутствие повышенного конечного диастолического давления в желудочке.
N	Некоторым пациентам с выраженным цианозом может быть показано закрытие шунта с помощью катетерных устройств, однако это вмешательство требует тщательного предварительного обследования с целью исключения вероятности индукции повышения системного венозного давления или снижения сердечного выброса.

Аномалии КА

N	Пациентам с аномалиями КА рекомендовано выполнение нефармакологических функциональных тестов (например, радиоизотопное исследование, эхокардиография или МРТ сердца с физической нагрузкой) для исключения/подтверждения наличия ишемии миокарда.

А) Аномальное отхождение КА от ЛА

N	Пациентам с аномальным отхождением левой КА от ЛА рекомендовано хирургическое лечение.
N	Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением правой КА от ЛА при наличии симптомов, обусловленных аномалией КА.
N	Необходимость хирургического лечения должна быть обсуждена у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением правой КА от ЛА, при наличии дисфункции желудочков или ишемии миокарда, обусловленных аномалией КА.

Б) Аномальное отхождение КА от аорты

N	Хирургическое лечение рекомендовано при аномальном отхождении КА от аорты при наличии у пациента типичной стенокардии, подтвержденной выявлением признаков ишемии миокарда в соответствующей зоне с помощью теста с физической нагрузкой или при наличии анатомических особенностей высокого риска.
N	Хирургическое лечение должно быть обсуждено у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением КА (правой или левой) от аорты и подтвержденной ишемией миокарда.
N	Выполнение хирургического лечения должно быть обсуждено у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением левой КА от аорты с не доказанной ишемией миокарда, но имеющих анатомические особенности высокого риска.
N	Выполнение хирургического лечения может обсуждаться у пациентов с аномальным отхождением КА от аорты при наличии симптомов, даже если у них не доказана ишемия миокарда или отсутствуют анатомические особенности высокого риска.
N	Выполнение хирургического лечения может обсуждаться у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением левой КА от аорты, без доказанной ишемии миокарда и без анатомических особенностей высокого риска, если заболевание выявлено в молодом возрасте (<35 лет).
N	Хирургическое лечение не рекомендовано пациентам с аномальным отхождением КА от аорты при бессимптомном течении и отсутствии признаков ишемии миокарда или анатомических особенностей высокого риска.

Новые концепции

Наименование (ВПС у взрослых).
Классификация по сложности заболевания.
Требования к сотрудникам специализированных на лечении ВПС экспертных центров.
Повышение значения биомаркеров при наблюдении за взрослыми пациентами с ВПС.
Детальные специфичные рекомендации по лечению нарушений ритма.
Более специфичные и откорректированные рекомендации по лечению ЛАГ.
Рекомендации по назначению антикоагулянтов.
Принятие во внимание пожилого возраста при планировании лечения.
Категории высокого риска течения беременности в соответствии с рекомендациями по беременности.
Раздел, посвященный синдрому Марфана, расширен, в нем представлены аортопатии (включающие наследственные заболевания грудной аорты, синдром Тернера и двухстворчатый аортальный клапан).
Повышение значения катетерных интервенций при ВПС у взрослых.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — атриовентрикулярный канал, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АС — аортальный стеноз, ВПС — врожденный порок сердца, ВЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЕЖС — единственный желудочек сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИРА — индекс размера восходящей аорты, КА — коронарная артерия, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, КСД — конечно-систолический диаметр, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОАП — открытый артериальный проток, ОО — открытое овальное окно, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПП — правое предсердие, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ТШХ — тест с 6-ти минутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКС — электрокардиостимулятор, TGFBR — рецептор к трансформирующему фактору роста бета.

3. Общие аспекты

3.1. Распространенность врожденных пороков сердца среди взрослых

В настоящее время распространенность ВПС в мире составляет ~9 на 1 тыс. новорожденных, при этом имеются значимые колебания в зависимости от региона [2, 3]. Хотя распространенность тяжелых врожденных патологий сердца снижается во многих Западных/развитых странах, благодаря возможностям фетального скрининга и прерывания беремен-

ности, общая частота в мире растет [4]. Благодаря прогрессу в области медикаментозного лечения, хирургии и технологии, достигнутому за последние десятилетия, >90% пациентов, появившихся на свет с ВПС, доживают до зрелого возраста [5]. В результате распространенность ВПС в обществе увеличилась и в настоящее время число взрослых значительно превышает количество детей с ВПС [6]. ВПС могут быть классифицированы по степени тяжести на легкие, средней степени и тяжелые (табл. 4).

Таблица 4

Классификация ВПС по их сложности

ЛЕГКИЕ:

- Изолированные врожденные пороки АК и бicuspidальный АК
- Изолированные врожденные пороки митрального клапана (за исключением парашютного клапана, расщепления створки)
- Изолированный малый ДМПП, ДМЖП или ОАП
- Легкий изолированный стеноз ЛА (инфундибулярный, клапанный, надклапанный)
- Корригированные вторичный ДМПП, дефект венозного синуса, ДМЖП или ОАП без остаточных изменений, таких как расширение камер, дисфункция желудочков или повышение ЛАД.

УМЕРЕННЫЕ: (корригированные и некорригированные, в алфавитном порядке)

- Аномальный дренаж легочных вен (полный или частичный)
- Аномальное отхождение коронарной артерии от ЛА
- Аномальное отхождение коронарной артерии от противоположного синуса
- Аортальный стеноз — подклапанный или надклапанный
- Атриовентрикулярный канал полная или неполная форма, включая первичный ДМПП (за исключением легочной васкуляриной болезни)
- ДМПП вторичный, умеренных размеров или большой, некорригированный (за исключением легочной васкуляриной болезни)
- Коарктация аорты
- Двухкамерный правый желудочек
- Аномалия Эбштейна
- Синдром Марфана и ассоциированные врожденные заболевания грудной аорты, синдром Тернера
- ОАП, умеренный или большой, некорригированный (за исключением легочной васкуляриной болезни)
- Стеноз ЛА периферический
- Стеноз ЛА (инфундибулярный, клапанный, надклапанный), умеренный или тяжелый
- Аневризма/фистула синуса Вальсальвы
- Дефект венозного синуса
- Тетрада Фалло, корригированная
- Транспозиция магистральных сосудов после артериального переключения
- ДМЖП с ассоциированными нарушениями (за исключением легочной васкуляриной болезни) и/или умеренным или более тяжелым шунтом.

ТЯЖЕЛЫЕ: (корригированные и некорригированные, в алфавитном порядке)

- ВПС любой (корригированный или некорригированный), ассоциированный с легочной васкуляриной болезнью (включая синдром Эйзенменгера)
- Цианотический ВПС любой (некорригированный или после паллиативной коррекции)
- Удвоение выхода из желудочка
- Кровообращение Фонтена
- Перерыв дуги аорты
- Атрезия ЛА (все формы)
- Транспозиция магистральных артерий (за исключением пациентов после операции артериального переключения)
- Единственный желудочек сердца (двуприоточный правый/левый желудочек, атрезия трикуспидального/митрального клапана, синдром гипоплазии левых отделов сердца, любые другие анатомические аномалии с функционально единым желудочком)
- Общий артериальный ствол
- Сложные аномалии предсердно-желудочкового и желудочково-артериального соединения (крисс-кросс сердце, синдром гетеротаксии, инверсия желудочков).

Сокращения: АК — аортальный клапан, ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛАД — легочное артериальное давление, ЛА — легочная артерия, ОАП — открытый артериальный проток.

3.2. Организация медицинской помощи

Когда пациенты с ВПС достигают совершеннолетия, они должны быть переданы в систему оказания помощи взрослым. Такой передаче должен предшествовать подготовительный период, который будет продолжаться во взрослом периоде в соответ-

ствии с потребностями пациента. Необходима специальная организация медицинской помощи и обучающие программы для этой категории больных [7]. Важно, что оказание помощи взрослым пациентам с ВПС должно осуществляться пожизненно, что требует стратегического планирования (рис. 1).

Рабочая группа ЕОК по ВПС у взрослых опубликовала меморандум по организации помощи и обучению взрослых пациентов с ВПС в Европейских странах [8]. Этот документ ссылается на предыдущие Рекомендации ЕОК [9] и стратифицирует пациентов на три уровня: (1) пациенты, нуждающиеся в наблюдении только в специализированных центрах, (2) пациенты, которые могут наблюдаться с участием соответствующим образом адаптированной службы оказания помощи взрослым и (3) пациенты, которые могут наблюдаться в неспециализированных клиниках (при условии возможности получения специализированной помощи при необходимости). Требования к персоналу специализированных центров приведены в таблице 5. Сложность порока не должна быть единственным критерием, позволяющим отнести пациента к тому или иному уровню оказания помощи. Не смотря на то, пациенты со сложными пороками легко могут быть отнесены к уровню повышенного внимания, даже анатомически простые дефекты могут потребовать оказания специализированной помощи в некоторых случаях (например, дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) в сочетании с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ)). В связи с этим всем взрослым пациентам с ВПС рекомендуется однократная консультация в специализированном центре для того, чтобы специалисты по ВПС определили наиболее адекватный уровень оказания помощи и периодичность наблюдения для конкретного больного [8]. Необходимо определить сеть специализированных центров для оказания общей медицинской помощи взрослым пациентам для каждой территории. В действительности, на фоне увеличения количества взрослых пациентов с ВПС, все больше пациентов будут впервые обращаться к кардиологу в связи с развитием острых состояний, таких как нарушения ритма, СН или эндокардит. В таких случаях кардиолог не может откладывать оказание помощи гемодинамически нестабильным пациентам, он должен поддерживать связь со специализированным центром по лечению ВПС у взрослых, чтобы иметь возможность немедленно обсудить соответствующую тактику ведения больного или перевести пациента в центр. Особого внимания требуют больных после операции Фонтена с возникшими нарушениями ритма, поскольку даже суправентрикулярные аритмии переносятся ими плохо. Детальное обсуждение вопросов оказания неотложной помощи взрослым пациентам с ВПС станет темой отдельных рекомендаций.

Перевод подростков в систему оказания медицинской помощи взрослых крайне важен, поскольку не должно возникнуть перерывов в медицинском наблюдении по достижении ими совершеннолетия, и этому должен предшествовать подготовительный процесс и дополнительная поддержка, отвечающие

потребностям больного [10]. Такой перевод требует специальной организации медицинской службы [10, 11]. Рекомендуется, чтобы в центрах, специализирующихся на оказании помощи взрослым пациентам с ВПС, имелись команды, включающие медицинских сестер, психологов и социальных работников, поскольку хорошо известно, что у взрослых пациентов с ВПС нередко возникают тревога, депрессия, которые мешают им справляться с проблемами, обусловленными их заболеванием [12]. Эти специалисты также играют очень важную роль в процессе перехода между медицинскими системами, поскольку принимают участие в оказании помощи больным после перехода их из педиатрической системы. Команды специалистов должны принимать участие в решении проблем, связанных с психическим здоровьем, физическим благополучием и качеством жизни [12, 13]. В ходе всего периода наблюдения за взрослыми больными ВПС экспертная поддержка необходима также для планирования ведения пациентов в отдаленном будущем, а также стратегий, относящихся к их уходу из жизни.

3.3. Диагностический подход

Помимо тщательной клинической оценки, история болезни, включающая подробную информацию о паллиативных или реконструктивных хирургических и катетерных вмешательствах, имеет важнейшее значение в обследовании взрослых с ВПС. Целью анализа истории болезни является выявление и оценка симптомов, имевшихся раньше и появившихся в настоящее время, а также поиск сопутствующих событий и любых изменений в терапии. Наиболее часто пациенты с ВПС жалуются на ухудшение переносимости физических нагрузок и сердцебиения. Самооценка переносимости нагрузок плохо коррелирует с результатами объективного обследования [14]. В связи с этим возрастает необходимость проведения кардиореспираторного нагрузочного теста (КРТ) с целью объективизации степени снижения толерантности к физической нагрузке как у бессимптомных пациентов, так и у пациентов с симптомами. Помимо этого, пациента необходимо расспросить относительно его/ее образа жизни, чтобы выявить наличие постепенных изменений повседневной активности с целью устранения субъективного подхода при анализе симптомов. При наличии симптомов необходимо помнить и при необходимости исключать альтернативные причины ухудшения, такие как анемия, депрессия, увеличение массы тела, физическую детренированность, помимо наличия собственно врожденной патологии и ее последствий или остаточных явлений.

Общеклиническое исследование играет важнейшую роль и включает оценку любых изменений аускультативных данных, уровня артериального давления (АД) или признаков развития СН. Как прави-

Врожденный порок сердца ~ Хроническое заболевание, продолжающееся всю жизнь

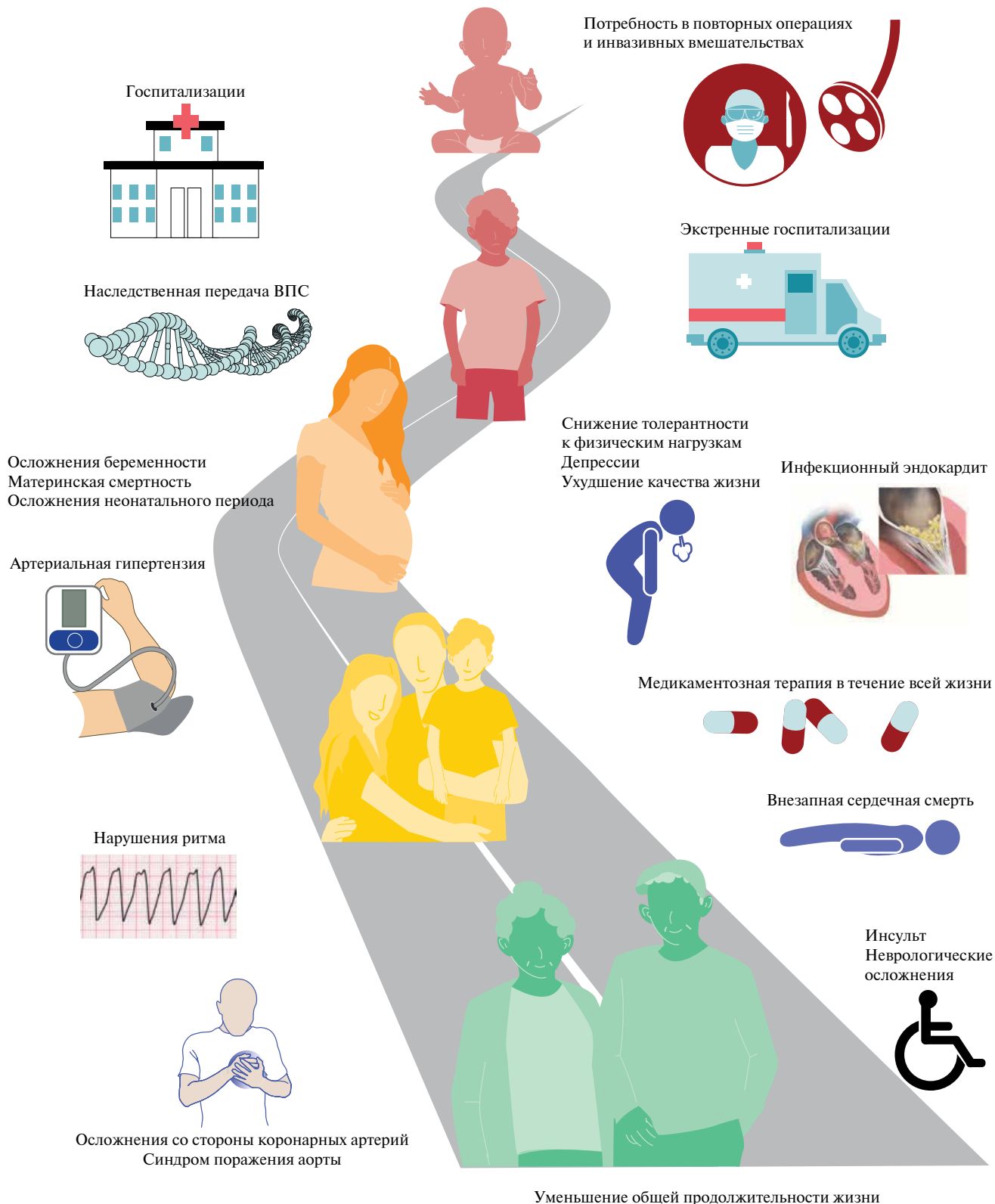


Рис. 1. Главный рисунок. ВПС — хроническое заболевание, существующее на протяжении всей жизни.

Сокращение: ВПС — врожденный порок сердца.

Требования к персоналу центров, специализирующихся на ВПС^а

Область	Требуемое количество
Взрослый/детский кардиолог с сертификатом в области ВПС взрослых	≥2
Специалист в области визуализации ВПС у взрослых (сертификат в области трансторакальной/трансплевидной эхокардиографии, МРТ сердца, КТ сердца)	≥2
Специалист в области интервенционного лечения врожденных аномалий	≥2
Хирург, специализирующийся в области лечения ВПС	≥2
Анестезиолог, имеющий опыт в области ведения пациентов с ВПС	≥2
Медицинская сестра с соответствующей специальностью (если национальное законодательство предполагает специализацию)	≥2
Электрофизиолог, специализирующийся в области лечения взрослых пациентов с ВПС	≥1
Эксперт в области легочных васкулярных заболеваний	≥1
Клинический генетик	≥1
Психолог	≥1
Социальный работник	≥1
Команда, обеспечивающая паллиативную помощь	

Примечание: ^а — Baumgartner, et al. [8], с изменениями.

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

ло, в рутинной клинической практике параллельно с осмотром выполняют электрокардиографию (ЭКГ) и пульсоксиметрию. Рентгенография грудной клетки позволяет выявить изменения размеров и конфигурации сердца, а также состояние легочного кровотока. Неинвазивная визуализация обычно включает трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию (ЭхоКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца при наличии показаний. В связи с этим пациентам с ВПС желательно имплантировать системы (электрокардиостимулятор (ЭКС)/имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор (ИКД)), совместимые с МРТ.

ЭхоКГ имеет преимущества перед МРТ в отношении оценки градиентов давления и давления в легочной артерии (ЛА), а также выявления мелких высокоподвижных образований, таких как вегетации. МРТ сердца идеально подходит для точной количественной оценки объемов желудочков, фракции выброса (ФВ), клапанной регургитации [15], расчета легочного и системного кровотока, выявления фиброза миокарда. Сердечно-сосудистая компьютерная томография (КТ) с использованием современных сканеров с одним или двумя источниками может выполняться с протоколом экономии дозы может быть необходима при наличии специальных показаний — как указано в таблице 6. Важен мультидисци-

плинарный командный подход: экспертам в области визуализации может потребоваться информация от хирургов, специалистов в области инвазивной кардиологии или электрофизиологов с целью оптимизации процесса оценки изображений, им также придется взаимодействовать друг с другом для повышения качества мультимодальной визуализации. Сложную визуализацию лучше выполнять непосредственно в специализированных центрах, а не повторять исследование.

Для выполнения ЭхоКГ, МРТ и КТ требуется специалисты, имеющие опыт как в ВПС, так и в визуализации, специальную подготовку и соответствующее оборудование. В ЕОК это подтверждается сертификационным экзаменом Европейской Ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации, отличным от стандартного экзамена по трансторакальной и чреспищеводной ЭхоКГ или МРТ сердца, и являющимся специфичным для ВПС.

Таблица 6
Показания к проведению МРТ сердца у взрослых пациентов с ВПС

- Количественная оценка объемов ПЖ, ФВ (включая подлегочный ПЖ, системный ПЖ и единственный желудочек)
- Оценка обструкции ВТПЖ и кондуитов ПЖ-ЛА
- Количественная оценка пульмональной регургитации
- Оценка ЛА (стенозы, аневризмы) и аорты (аневризма, диссекция, коарктация (КТ может иметь преимущество))
- Оценка системных и легочных вен (аномальное впадение, обструкция, анатомия коронарных вен перед вмешательством и т.п.)
- Коллатерали и артериовенозные мальформации (КТ может иметь преимущество)
- Аномалии коронарных сосудов и ИБС (КТ имеет преимущество при интрамуральном ходе, щелевидном устье, отхождении под острым углом, наличии миокардиального “мостика” и для оценки состояния бляшки)
- Выявление и количественная оценка ишемии миокарда с помощью МРТ нагрузочного теста с оценкой перфузии
- Выявление внутри- и экстракардиальных образований
- Количественная оценка массы миокарда (ЛЖ и ПЖ)
- Выявление и количественная оценка фиброза миокарда/рубцовой ткани (позднее накопление гадолиния, T1 картирование), характеристика ткани (фиброз, жир, железо и т.п.)
- Количественная оценка системного и легочного кровотока для расчета Qp:Qs
- Количественная оценка перфузии правого/левого легкого
- Измерение легочного кровотока у пациентов с множественными источниками кровообращения (например, при наличии больших аорто-легочных коллатеральных артерий)

Сокращения: ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса.

3.3.1. ЭхоКГ

ЭхоКГ остается методом визуализации первой линии [16]. Используются М-режим, двухмерный и трехмерные режимы (3D), а тканевая доплерография

и оценка деформации миокарда, особенно продольная деформация, и скорость деформации становятся неотъемлемой частью функциональной оценки [17].

ЭхоКГ предоставляет информацию об анатомии сердца, его положении (включая ориентацию и положение сердца), соединение предсердий и желудочков, клапанов сердца, и соединение желудочков с магистральными артериями. Для оценки морфологии и функции клапанов сердца трансторакальная ЭхоКГ и, при необходимости, чреспищеводная ЭхоКГ (часто сочетаемое с 3D ЭхоКГ) является предпочтительным методом визуализации. Это также справедливо для обследования при наличии шунтов, таких как ДМПП или дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП): 3D ЭхоКГ позволяет реконструировать дефект в его “виде спереди”, чтобы оценить размеры, форму и взаимоотношение с окружающими структурами сердца.

Размер, форма, объем и ФВ желудочков могут быть оценены и рассчитаны с помощью трансторакальной ЭхоКГ. Признаки перегрузки объемом при наличии шунта или клапанной регургитации, или перегрузки давлением в случаях увеличения постнагрузки, также выявляются при хорошем качестве трансторакального исследования. Даже более старые методики с использованием М-режима для оценки систолического движения трикуспидального (ТК) и митрального клапанов все еще могут использоваться, особенно при длительном наблюдении. 3D ЭхоКГ, доплеровское исследование и двухмерное исследование деформации миокарда продемонстрировали свою высокую информативность при оценке систолической функции левого желудочка (ЛЖ), и заслуживают того, чтобы интегрированными в клиническую практику. Даже с учетом наличия новых методов исследования, ЭхоКГ сохраняет свою ключевую роль для оценки систолической функции правого желудочка (ПЖ) или единственного желудочка сердца (ЕЖС), хотя для осуществления более точных измерений может потребоваться дополнительное проведение МРТ сердца.

3.3.2. МРТ сердца

МРТ стала важным подразделением в специализированном центре. Она позволяет выполнить 3D реконструкцию, на которую не оказывают влияние ни размеры тела, ни акустическое окно, а пространственное и временное разрешение метода быстро улучшается [18]. Для оптимальной визуализации МРТ сердца требует наличия правильного сердечного ритма, однако диагностические исследования нередко можно выполнить даже у пациентов с неправильным ритмом (с частой экстрасистолой или фибрилляцией предсердий (ФП)) и металлическими артефактами. МРТ сердца является “золотым стандартом” для количественной оценки объемов. Она может служить альтернативой ЭхоКГ при отсутствии возможности получе-

ния качественного изображения или использоваться в качестве второго метода, когда результаты измерений, сделанных при ЭхоКГ, имеют пограничные значения или сомнительны. Кроме того, низкий уровень лучевой нагрузки делает этот метод незаменимым в случае необходимости выполнения серийных исследований (например, для мониторингирования размеров аорты). МРТ сердца позволяет произвести оценку системного и легочного кровотока у пациентов с несколькими источниками кровоснабжения, а в комбинации с инвазивной катетеризацией — легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Возможность выявления фиброза миокарда — уникальное свойство МРТ. Позднее накопление гадолиния для выявления фиброза миокарда и T1 картирование для идентификации локального и интерстициального фиброза все чаще применяются у взрослых пациентов с ВПС из-за их потенциальной диагностической и прогностической ценности. Для того чтобы выяснить, влияют ли выявленные изменения на выживаемость, в настоящее время проводятся крупные клинические исследования у пациентов с различными формами ВПС.

Для снижения риска нефрогенного системного фиброза использование гадолиния следует избегать у пациентов с низкой скоростью клубочковой фильтрации (<30 мл/мин/1,72 м²). В связи с этим рекомендуется определять уровень креатинина перед выполнением МРТ сердца. Хотя клинические последствия пока не наблюдаются, возможность отложения гадолиния в головном мозге — вне зависимости от фиброза почек — вызывает опасения в отношении кумулятивных доз у пациентов с ВПС, которым МРТ-исследования выполняются многократно в течение жизни, начиная с молодого возраста. В связи с этим предпочтительно использовать гадолиний в специализированных центрах в виде макроциклического, а не линейного хелатированного гадолиниевого контраста, что снижает риск при минимальной дозе для улучшения качества изображения [19].

Взрослым пациентам с ВПС и обычными ЭКС или ИКД можно выполнять МРТ в соответствии с рекомендациями, если имеется местная поддержка [20].

Данные 3D МРТ визуализации могут быть интегрированы в электрофизиологические системы при выполнении вмешательств. 3D реконструкции с помощью МРТ- и КТ-изображений также можно использовать для репетиции вмешательств в режиме виртуальной реальности или для планирования на основе 3D печати для конкретного пациента.

Показания к МРТ сердца суммированы в таблице 6.

3.3.3. КТ сердечно-сосудистой системы

КТ имеет высокое пространственное разрешение и короткое время выполнения; она особенно

полезна для визуализации магистральных сосудов, коронарных артерий (КА) и коллатеральных артерий, а также при паренхиматозных заболеваниях легких (табл. 6). Во многих учреждениях КТ является предпочтительным методом визуализации при планировании транскатетерной имплантации клапанов. Метод позволяет произвести оценку размеров и функционального состояния желудочков, при этом временное разрешение уступает МРТ, также КТ ассоциирована с большей лучевой нагрузкой, в связи с чем серийно с этой целью обычно не используется. Быстрое развитие метода в последнее время привело к существенному снижению уровня лучевой нагрузки, при одновременном проведении КТ-ангиографии КА и ЛА и аорты ее уровень составляет <5 мЗв. Для взрослых пациентов с ВПС это сделало возможным проведение КТ по ряду показаний, таких как патология КА, а также для детальной оценки коллатералей [21].

КТ особенно ценна в условиях неотложных состояний, включая диссекцию, эмболию ЛА, пара-клапанный абсцесс при ИЭ, где она имеет преимущества перед ЭхоКГ и МРТ, поскольку менее чувствительна к артефактам, обусловленным наличием искусственных клапанов.

У пациентов с имплантированными искусственными клапанами (>3 мес. назад) позитронно-эмиссионная томография/КТ с 18-фтордезоксиглюкозой может быть использована для раннего выявления признаков воспаления и инфекции в области клапана, а также для выявления вторичных очагов инфекции [22].

3.3.4. КРТ

Проведение нагрузочных тестов играет важную роль для пациентов с ВПС, у которых качество жизни и функциональные возможности являются ключевыми показателями, определяющими успех проведенного вмешательства. КРТ, включая объективную оценку работоспособности (пиковое потребление кислорода), эффективности вентиляции (отношение вентиляции к уровню выделяемого углекислого газа), реакции частоты сердечных сокращений и АД, а также выявление нарушений ритма и десатурации на фоне физической нагрузки, позволяет провести многостороннюю оценку функционального статуса и физической тренированности пациента, кроме того, результаты теста коррелируют с уровнем заболеваемости и смертности взрослых пациентов с ВПС [23]. В связи с этим повторные нагрузочные тесты должны стать частью протоколов длительного наблюдения за этими пациентами. Их результаты важны для определения времени инвазивных вмешательств и повторных операций. На основании результатов КРТ можно определить рекомендованный уровень интенсивности физических нагрузок для

конкретных больных [24]. Еще одним простым методом количественной оценки функциональных возможностей является тест с 6-мин ходьбой (ТШХ); его результаты коррелируют с исходами у больных с ЛАГ.

3.3.5. Катетеризация полостей сердца

Катетеризацию полостей сердца выполняют, главным образом, с целью решения отдельных вопросов, касающихся анатомических или физиологических особенностей, или при планировании инвазивного вмешательства. Показания включают определения ЛСС, диастолической функции желудочков (включая констриктивный и рестриктивный типы), градиентов давления, количественную оценку с шунта, проведение коронароангиографии, а также оценку вне-сердечных сосудов, таких как, аорто-легочные коллатеральные артерии (БАЛКА) в тех случаях, когда неинвазивные методы исследования не дают полной картины.

При ВПС с шунтированием, в случае наличия признаков ЛАГ по данным доплеровского ЭхоКГ, катетеризация (включая исследование вазореактивности) необходима для принятия решения о закрытии шунта. Для этой цели наиболее часто используют ингаляцию оксида азота. Определение ЛСС при ВПС с шунтом требует точной оценки легочного кровотока с использованием принципа Фика. Этот метод с измерением потребления кислорода позволяет осуществить наиболее точную оценку сердечного выброса.

Перед хирургическим вмешательством необходимо провести визуализацию КА (с помощью КТ-ангиографии или инвазивной коронарографии) у мужчин старше 40 лет, у женщин в постменопаузе и у пациентов с признаками ишемической болезни сердца (ИБС) или имеющих более одного фактора риска ИБС [25].

3.3.6. Биомаркеры

Существуют данные об ассоциации различных биомаркеров с развитием нежелательных явлений у пациентов с ВПС, включая нейрогормоны и маркеры повреждения миокарда (высокочувствительные тропонины) или воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок). Среди нейрогормонов у пациентов с ВПС наиболее хорошо изучены натрийуретические пептиды (натрийуретический пептид В-типа и N-концевой пропептид В-типа). Они важны при определении прогноза, но менее информативны для диагностики СН среди у больных с ВПС вследствие неоднородности пороговых значений у пациентов с различными формами пороков и вариантами корригирующих операций [26]. Они более информативны при наличии двухжелудочковой модели кровообращения и менее пригодны у пациентов с циркуляцией Фонтена [27]. Определение уровней натрийуретических пептидов в динамике имеют зна-

чение для выявления пациентов с риском развития нежелательных событий. Важно, что уровни натрийуретических пептидов может быть повышены у больных с “синими” пороками за счет стимуляции продукции пептидов на фоне гипоксии [28].

3.4. Терапия

3.4.1. СН

Развитие СН является частой проблемой, возникающей у 20-50% взрослых пациентов с ВПС, СН также является ведущей причиной смерти [29]. Частота развития СН увеличивается и, возможно, она недооценена. Поскольку нередко развиваются латентные симптомы и признаки СН, пациенты с высоким риском ее возникновения нуждаются в систематическом наблюдении и скрининговом обследовании [30]. Любые нарушения гемодинамики, включая аритмии, способные спровоцировать возникновение СН, которые можно контролировать с помощью инвазивных вмешательств, необходимо выявлять и, по возможности, лечить в первую очередь. В отсутствие отдельных рекомендаций специалисты в области лечения больных с ВПС следуют существующим рекомендациям по медикаментозному лечению СН и сопутствующей патологии, например, сахарного диабета, ФП, центрального сонного апноэ, дефицита железа и кахексии [31]. Однако поскольку патофизиология кардиореспираторной дисфункции у больных с ВПС часто отличается от пациентов с приобретенными заболеваниями сердца, экстраполяция результатов исследований СН на пациентов с ВПС может быть некорректно, особенно у больных с системным ПЖ, нарушением функции поджелудочного желудочка и физиологией ЕЖС. Патофизиология СН при ВПС с развитием систолической дисфункции включает широкий спектр причин. Как системные, так и поджелудочные желудочки, морфологически левый или правый, включая единственные желудочки, могут быть хронически перегружены давлением и/или объемом, что приводит к прогрессирующей желудочковой дисфункции. Нарушение архитектоники миокарда (некомпактный) и взаимозависимость желудочков могут привести к снижению систолической функции. У пациентов с ВПС может развиваться повреждение миокарда (неадекватная защита миокарда во время искусственного кровообращения, после вентрикулотомии или после хронической гипоксии). Кроме того, ИБС — на фоне старения или врожденной аномалии КА — и персистирующие тахикардии могут быть причиной нарушения функции системного и поджелудочного желудочков [30]. Имеющиеся данные о лечении СН у взрослых пациентов с ВПС часто неубедительны и получены на небольших когортах. В результате, рекомендации для взрослых пациентов с ВПС основаны на клинических данных и мнении экспертов [30]. Пациенты с бивентрикулярной цир-

куляцией и с дисфункцией системного ЛЖ обычно получают традиционную терапию по поводу СН; аналогичные меры предпринимаются и у пациентов с симптомами при недостаточности системного ПЖ. Назначение диуретиков позволяет контролировать симптомы; влияет ли длительное применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы или бета-блокаторов на клинический исход, неизвестно. Также не удалось продемонстрировать положительного влияния длительной стандартной терапии по поводу СН у пациентов с дисфункцией поджелудочного желудочка, хотя применение диуретиков способно уменьшить симптомы. Лечение больных с клиническими проявлениями СН на фоне функционально ЕЖС при кровообращении Фонтена или в случае длительно существующего шунта справа-налево должно начинаться крайне осторожно, с учетом очень неустойчивого равновесия между желудочковой преднагрузкой и системной постнагрузкой. Существуют данные нескольких небольших исследований у взрослых пациентов с ВПС и СН, касающиеся применения нового препарата сакубитрила/валсартана, применение которого, как было установлено, снижает заболеваемость и смертность, и который был внесен в последние рекомендации ЕОК по хронической СН [31], однако в настоящее время мы не можем сделать заключение по этому поводу. Развитие СН с сохраненной ФВ также нередко встречается у взрослых больных с ВПС. Лечение должно соответствовать общим рекомендациям по СН. Помимо медикаментозного лечения возможность применения сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) у взрослых пациентов с ВПС и застойной СН, вызывает все больший интерес, хотя в настоящее время существует лишь небольшое количество данных, касающихся показаний и результатов. Эффективность СРТ при ВПС может зависеть от соответствующих анатомических и функциональных особенностей системного желудочка (правый, левый или функционально единственный), наличия и степени регургитации на системном атриовентрикулярном (АВ)-клапане, первичного поражения миокарда или наличия рубцов, а также типа задержки проведения [32].

Ожидается также рост частоты случаев развития острой СН у взрослых больных с ВПС за счет увеличения возраста и более сложных пороков. Знания о корректном назначении инотропных препаратов, доступность экстракорпоральной мембранной оксигенации и расширенных технологий “моста” к трансплантации, являются минимальными требованиями для адекватной поддержки пациентов с ВПС и острой СН; рекомендуется перевод пациентов в экспертные центры [33].

При терминальной СН терапевтической опцией может стать трансплантация сердца. Результаты операций по трансплантации продолжают улучшаться,

особенно у пациентов с ВПС, однако периоперационная летальность все еще остается более высокой, чем при других заболеваниях. Это связано с ранее выполнявшимися кардиохирургическими операциями, сложной анатомией и патофизиологией, а также наличием сопутствующих заболеваний (многосистемность поражения). Более широкое применение желудочковых вспомогательных устройств может быть мостом к трансплантации, а у ряда пациентов — самостоятельным методом лечения. Некоторые больные могут иметь очень сложную анатомию или высокий уровень антител против лейкоцитарных антигенов, что делает трансплантацию невозможной.

Некоторым пациентам требуется мультиорганная трансплантация. Трансплантация сердца и легких выполняется у пациентов с ВПС и необратимой ЛГ, такой как синдром Эйзенменгера, однако недостаток донорских органов является главным ограничением.

Одновременная трансплантация сердца и печени выполняется редко при наличии печеночной недостаточности после операции Фонтена или у пациентов с длительной правожелудочковой недостаточностью (например, при недиагностированной аномалии Эбштейна ТК); опыт таких операций невелик.

Во всех случаях рекомендуется своевременное оценка специалистами по лечению СН у взрослых с ВПС, в центрах трансплантации с опытом лечения взрослых с ВПС. Также всем больным с прогрессирующей СН следует предлагать планирование медицинского наблюдения и ухода, включающее паллиативную помощь.

3.4.2. Нарушения ритма и внезапная сердечная смерть

3.4.2.1. Субстраты аритмий

У пациентов с ВПС можно встретить весь существующий спектр нарушений ритма. Однако некото-

рые субстраты аритмий при ВПС связаны непосредственно с пороком (табл. 7 и Раздел 4). Увеличение продолжительности жизни (в сочетании с присоединением традиционных факторов риска аритмогенеза) способствует увеличению распространенности нарушений ритма, связанных со структурным ремоделированием, которые могут возникать в более младшем возрасте, чем в общей популяции, например, ФП.

Другие формы аритмий связаны с типом и временем выполнения реконструктивных операций по поводу ВПС. Послеоперационные рубцы на правом предсердии (ПП) в сочетании с процессом ремоделирования, обусловленным гемодинамической перегрузкой, способствуют высокой частоте предсердных тахикардий (ПТ) при различных формах ВПС. Наиболее часто встречаются поздние предсердные ре-ентри тахикардии (ПРТ), в частности кавотрикуспидальный истмус-зависимое трепетание предсердий (ТП). Частота сокращений предсердий 150-250 в 1 минуту может привести к быстрому АВ проведению, нарушениям гемодинамики и внезапной сердечной смерти (ВСС). Возникновение мономорфной желудочковой тахикардии (ЖТ) также зависит от порока развития (табл. 7) и типа коррекции [34, 35], при этом критическая часть круга макро-ре-ентри, обычно расположена в анатомически четко определенных перешейках, ограниченных хирургическими рубцами и материалом заплат. Напротив, у пациентов с прогрессирующей недостаточностью системного или легочного желудочков могут возникнуть более сложные электрофизиологические изменения. Эти изменения включают ремоделирование ионных каналов, нарушение поступления кальция и ремоделирование внеклеточного матрикса, что ведет к различным типам аритмий, включая менее упорядоченную быструю полиморфную ЖТ и фибрилляцию желудочков (ФЖ) [36].

Таблица 7

Факторы риска развития нарушений ритма и эпизодов брадикардии у взрослых пациентов с ВПС

Тип ВПС	Суправентрикулярные аритмии			Желудочковые аритмии и ВСС		Брадикардии			
	АВРТ	ПРТ/ЭПТ	ФП	Устойчивая ЖТ	ВСС	ДСУ		АВ блокада	
						Врожденная	Приобретенная	Врожденная	Приобретенная
Вторичный ДМПП		++	++			(+)	+		(+)
Верхний дефект венозного синуса		++	+				+		
АВК/первичный ДМПП		++	++	(+)		(+)		(+)	++
ДМЖП		+	(+)	+	(+) ^a				+
Аномалия Эбштейна	+++	++	+	(+)	++ ^b		++		
Тетрада Фалло		++	++	++	++		+		+
ТМА									
Предсердное переключение		+++	+	++ ^c	+++ ^b		+++		+

Таблица 7. Продолжение

Тип ВПС	Суправентрикулярные аритмии			Желудочковые аритмии и ВСС		Брадикардии		АВ блокада	
	АВРТ	ПРТ/ЭПТ	ФП	Устойчивая ЖТ	ВСС	ДСУ		Врожденная	Приобретенная
						Врожденная	Приобретенная		
Артериальное переключение		+		+ ^c	(+)		(+)		
КТМА	++	+	+	(+)	++ ^b			+	++
Операция Фонтана									
Атриопульмональное соединение		+++	++		+ ^b		++		
Внутрипредсердный латеральный тоннель		++	+		+ ^b		++		
Экстракардиальный кондуит		+	+		+ ^b		+		
Синдром Эйзенменгера Паллиативное лечение ВПС		++	++		++ ^d				

Пустые ячейки указывают на то, что, хотя это специально не указано, могут возникать аритмические события (без символа).

(+) — минимальный риск + — легкий риск ++ — умеренный риск +++ — высокий риск

Примечание: ^a — с учетом высокой распространенности ДМЖП; общий риск у пациентов с ДМЖП невысок; ^b — ВСС может быть следствием суправентрикулярной аритмии с частым проведением на желудочки; ^c — более высокий риск ЖТ при сложной ТМА; ^d — не аритмогенная.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — атриовентрикулярный канал, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, ВПС — врожденный порок сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ДСУ — дисфункция синусового узла, ЖТ — желудочковая тахикардия, КТМА — корригированная транспозиция магистральных артерий, ПРТ — предсердная ре-энтри тахикардия, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭПТ — эктопическая предсердная тахикардия.

3.4.2.2. Обследование пациентов с подозрением или с выявленными нарушениями ритма и лечение аритмий

У пациентов с симптомами в отсутствии документального подтверждения аритмии, характер обследования зависит от частоты (Холтеровское мониторирование, получение информации с имплантированных устройств (при наличии), имплантация регистраторов) и обстоятельств (проба с физической нагрузкой) появления симптомов.

Необходимость периодического обследования помимо регистрации ЭКГ в 12 отведениях (например, периодическое суточное мониторирование) при отсутствии симптомов аритмии не доказана. Известно, что бессимптомные нарушения ритма выявляются с большой частотой, что редко влияет на проводимое лечение [37].

Всех пациентов необходимо обследовать для выявления обратимых причин нарушений ритма (например, тиреотоксикоза, воспалительных процессов), а также новых или резидуальных гемодинамических нарушений. Аритмии, вызывающие нестабильность гемодинамики, требуют немедленного купирования вне зависимости от длительности/проведения антикоагулянтной терапии в соответствии с действующими рекомендациями [32]. У пациентов с риском дисфункции синусового узла (табл. 7) после кардиоверсии может возникнуть остановка синусового узла/брадикардия, что

требует доступности оборудования для кардиостимуляции. Если ПРТ/ФП хорошо переносятся и их длительность ≥ 48 ч, необходимо исключить наличие тромбов в полостях сердца (чреспищеводная ЭхоКГ) и/или провести адекватную антикоагулянтную терапию (>3 нед.), также требуется назначение фармакологической коррекции частоты ритма с помощью бета-блокаторов или блокаторов кальциевых каналов (у пациентов с нормальной функцией системного желудочка при отсутствии предвозбуждения желудочков) [32, 37, 38]. Поддержание синусового ритма — задача ведения всех пациентов с ВПС [32, 37]. Катетерная абляция является терапией первой линии в случае наличия подлежащего лечению ограниченного субстрата, поскольку антиаритмические препараты часто обладают отрицательным инотропным или дромотропным эффектом [32]. Некоторые антиаритмические препараты, например, препараты класса IC, способны замедлять частоту ПРТ без блокирования АВ проведения, что может привести к проведению 1:1 с ухудшением гемодинамики [32]. Для предупреждения рецидивов ПТ/ФП у пациентов с ВПС при наличии дисфункции системного желудочка, гипертрофии системного желудочка или при наличии ИБС и неэффективности или невозможности проведения катетерной абляции, может рассматриваться назначение амиодарона. Назначение амиодарона часто сопровождается возникновением побочных эффектов, поэтому

необходимо соблюдать осторожность у пациентов с цианотическими пороками, низкой массой тела, заболеваниями печени, щитовидной железы или легких, или удлинении интервала QT. Длительная терапия амиодароном не рекомендуется молодым пациентам с ВПС [32].

Для оптимального лечения хронических аритмий, рекомендуется обязательно направить пациента в специализированные центры с мультидисциплинарной командой и опытом лечения аритмий, связанных с ВПС [32, 37]. Антикоагулянтная терапия описана в Разделе 3.4.7.

3.4.2.3. Дисфункция синусового узла, АВ блокада и нарушение проведения по пучку Гиса

Целесообразно периодически проводить суточное мониторирование ЭКГ у бессимптомных пациентов с риском развития дисфункции синусового узла и АВ блокады. Хроническая дисфункция синусового узла/брадикардия с неэффективной предсердной гемодинамикой может способствовать ремоделированию предсердий и развитию ПРТ. Считается, что пациенты с послеоперационной АВ блокадой имеют повышенный риск ВСС. В связи с этим предложены более широкие показания к имплантации ЭКС по сравнению с пациентами со структурно нормальным сердцем [20, 32].

У взрослых пациентов с ВПС при двухжелудочковом кровообращении и системном ЛЖ показания к СРТ соответствуют стандартным критериям. Следует отметить, что причиной дисфункции системного желудочка чаще является обычная стимуляция желудочков, а не блокада ножки пучка Гиса. Соответственно, СРТ рекомендуется пациентам с ВПС с системной ФВ $\leq 35\%$ и узким комплексом QRS, в случае предполагаемой значительной потребности в кардиостимуляции и при имплантации новых устройств. В качестве альтернативы может быть рассмотрена стимуляция пучка Гиса. Эффективность СРТ у взрослых пациентов с ВПС варьирует в зависимости от типа порока и может зависеть от индивидуальной анатомии и причины диссинхронии (например, системный ПЖ/ЕЖС, АВ клапанная регургитация, наличие рубцов). В общем, ширина комплекса QRS сама по себе не является значимым предиктором, а данные длительного наблюдения немногочисленны. Кроме того, нередко требуется выполнение торакотомии и гибридная имплантация электродов и данных о длительно проводимой СРТ недостаточно.

3.4.2.4. ВСС и стратификация риска

ВСС, связанная с желудочковыми нарушениями ритма, представляет серьезную проблему (7-26% всех случаев смерти среди взрослых) [29, 39, 40]. Хотя в целом, в популяции ВПС, ее частота относительно

невелика ($<0,1\%$ в год), у пациентов с некоторыми пороками риск повышен при сочетании специфического для заболевания субстрата и факторов риска (табл. 7). Сложной задачей остается выявление пациентов с высоким риском ВСС.

Показания к имплантации ИКД с целью вторичной профилактики ВСС и для первичной профилактики у пациентов с двухжелудочковым кровообращением и системным ЛЖ соответствуют стандартным критериям [37, 41]. В дополнение к ИКД могут назначаться антиаритмические препараты с целью уменьшения числа желудочковых аритмий [32]. Положительный эффект ИКД для первичной профилактики при ЕЖС или системном ПЖ является менее изученным.

Соответственно, за исключением тетрады Фалло (ТФ), специальные рекомендации, касающиеся имплантации ИКД для первичной профилактики при ВПС остаются неясными [32, 37]. Используются трансвенозные ИКД системы, однако у пациентов с ограниченным венозным доступом к желудочкам или при наличии внутрисердечных шунтов, можно применять подкожные устройства. Однако не все пациенты соответствуют критериям из-за риска неадекватного сенсинга и отсутствия антитахикардитической и антибрадикардитической стимуляции.

Польза программируемой электростимуляции (ПЭС) у бессимптомных пациентов с ВПС неясна. Она, по-видимому, обоснована у пациентов с послеоперационными рубцами на желудочках и/или наличием субстрата для возникновения кругов ре-энтери в желудочках, что характерно, (но не исключительно) для корригированной ТФ. Важно выявлять другие причины ВСС вследствие брадикардии/полной АВ блокады и желудочковые аритмии, индуцированные брадикардией, при наличии или в отсутствие удлинённого интервала QT, а также ПРТ/ФП с быстрым проведением на желудочки.

Рекомендации по лечению нарушений ритма у взрослых пациентов с ВПС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентов с умеренными и тяжелыми формами ВПС (табл. 4), и документированными аритмиями, рекомендуется направить в центры с мультидисциплинарной командой, имеющей опыт работы со взрослыми с ВПС и связанными с ВПС аритмиями.	I	C
Пациентов с ВПС и документированными аритмиями или с высоким риском возникновения нарушений ритма после вмешательств (например, закрытие ДМПП в старшем возрасте), которым планируется чрескожное или хирургическое вмешательство (или повторное вмешательство), должны быть направлены в центры с мультидисциплинарной командой имеющий опыт таких вмешательств и инвазивного лечения аритмий.	I	C

При простых ВПС рекомендуется выполнение катетерной абляции, в связи с ее преимуществом перед длительной медикаментозной терапией по поводу симптомных рецидивирующих СВТ (АВУРТ, АВРТ, ТП, ПРТ) или если СВТ потенциально связана с риском ВСС (табл. 7).	I	C
При умеренных и тяжелых формах ВПС должно быть обсуждено выполнение катетерной абляции при симптомных, устойчивых, рецидивирующих СВТ (АВУРТ, АВРТ, ТП, ПРТ), или если СВТ потенциально связана с риском ВСС (табл. 7), при условии, что вмешательство проводится в экспертном центре.	Ila	C
Катетерная абляция показана в качестве дополнения к ИКД у пациентов с рецидивирующей мономорфной ЖТ, постоянно рецидивирующей/некупирующейся ЖТ или электрическим штормом, не поддающимися медикаментозной терапии или перепрограммированию ИКД.	I	C
Выполнение катетерной абляции должно быть обсуждено при симптомной мономорфной устойчивой ЖТ, у пациентов, которым проведение медикаментозной терапии нежелательно, при условии выполнения вмешательства в экспертном центре.	Ila	C
ИКД		
Имплантация ИКД показана взрослым с ВПС, пережившим остановку сердца вследствие ФЖ или ЖТ с нестабильной гемодинамикой, после обследования с целью определения причины события и исключения обратимых причин.	I	C
Имплантация ИКД показана взрослым с ВПС и устойчивой ЖТ после оценки гемодинамики и коррекции, при наличии показаний. Проведение ЭФИ показано с целью выявления пациентов, у которых катетерная или хирургическая абляция могут быть полезны в качестве дополнительного метода лечения или у кого они могут стать адекватной альтернативой ИКД.	I	C
Имплантация ИКД должна быть обсуждена у взрослых с ВПС при наличии двухжелудочковой физиологии и системного ЛЖ, с симптомами СН (II/III функционального класса) и ФВ $\leq 35\%$ не смотря на проводимую ≥ 3 мес. оптимальную медикаментозную терапию, при условии ожидаемой продолжительности жизни >1 года с хорошим функциональным статусом ^c .	Ila	C
Имплантация ИКД должна быть обсуждена у пациентов с ВПС с необъяснимыми синкопальными состояниями с подозрением на аритмогенные обмороки и либо с прогрессирующей желудочковой дисфункцией, либо с ЖТ/ФЖ, индуцируемой при проведении ПЭС.	Ila	C
Имплантация ИКД должна быть обсуждена у некоторых пациентов с тетрадой Фалло, имеющих множественные факторы риска ВСС, включая дисфункцию ЛЖ, неустойчивую симптомную ЖТ, продолжительность комплекса QRS ≥ 180 мс, обширные рубцы ПЖ на МРТ или индукцию ЖТ при ПЭС.	Ila	C
Имплантация ИКД может быть обсуждена у пациентов с прогрессирующей дисфункцией единственного или системного ПЖ (ФВ системного ПЖ $<35\%$) при наличии дополнительных факторов риска ^d .	Ilb	C

ЭКС		
Имплантация ЭКС должна быть обсуждена у взрослых пациентов с ВПС с синдромом брадикардии-тахикардии с целью предупреждения ПРТ, если абляция была не успешна или невозможна.	Ila	C
Имплантация ЭКС должна быть обсуждена у пациентов с тяжелыми ВПС, и синусовой или узловой брадикардией (ЧСС в дневное время <40 в мин или паузы >3 с).	Ila	C
Имплантация ЭКС должна быть обсуждена у пациентов с ВПС с нарушениями гемодинамики вследствие синусовой брадикардии, или АВ диссинхронии.	Ila	C
Имплантация ЭКС может быть рассмотрена у пациентов с ВПС умеренной сложности при наличии синусовой или узловой брадикардии (ЧСС в дневное время <40 в мин или паузы >3 с).	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — с учетом широкого спектра ВПС с поражением ЛЖ, которое может отличаться от приобретенных заболеваний, потенциально высоким риском осложнений, обусловленных ИКД при ВПС, а также небольшим количеством данных о пользе ИКД для первичной профилактики ВСС при ВПС, рекомендуется индивидуальный подход в каждом конкретном случае; ^d — данные немногочисленны, факторы риска могут быть разными для различных форм пороков, включая неустойчивую ЖТ, СН II/III функционального класса, выраженную АВ клапанную регургитацию и широкий комплекс QRS (≥ 140 мс) (ТМА).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, связанная с наличием дополнительных путей проведения, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, ВПС — врожденный порок сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПРТ — предсердная ре-ентри тахикардия, ПЭС — программируемая электрокардиостимуляция, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, СН — сердечная недостаточность, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ТП — трепетание предсердий, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКС — электрокардиостимулятор, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

3.4.3. ЛГ

3.4.3.1. Введение и классификация

ЛГ является важным прогностическим фактором для пациентов с ВПС [42], который требует особого внимания при беременности [43], или при реконструктивных операциях на сердце, а также у пациентов, направленных на любое большое хирургическое вмешательство. До недавнего времени ЛГ определяли, как повышение среднего ЛАГ, измеренного инвазивным методом, ≥ 25 мм рт.ст. в покое [44]. В настоящее время этот критерий снижен до >20 мм рт.ст. [45], что теперь классифицируется как прекапиллярная ЛГ (также называемая ЛАГ) и для диагностики требуется выявление дополнительно увеличения ЛСС ≥ 3 ед. Вуда (табл. 8) [45]. Такое повышение сосудистого сопротивления у данной категории больных связано с обструктивной легочной вазопатией, обусловленной генетическим фоном, генами модификаторами, а также напряжением сдвига и внешними факторами [44]. Важно различать ЛАГ, ассоциированную с ВПС (ЛАГ-ВПС, в группе 1 классификации ЛГ [44]), и состояния, сопровож-

дающиеся повышением давления наполнения ЛЖ >15 мм рт.ст. (посткапиллярная ЛГ вследствие пассивной передачи давления наполнения ЛЖ в группах 2 и 5 классификации ЛГ) [44], поскольку при посткапиллярной форме таргентная терапия ЛАГ неэффективна. Клинические варианты ЛАГ-ВПС включают ЛАГ при врожденных системно-легочных шунтах, синдром Эйзенменгера, корригированные дефекты и ЛАГ, представляющую собой случайное совпадение с ВПС, часто с небольшими дефектами. Кровообращение Фонтена представляет собой еще одно состояние, сопровождающееся легочной вазкулярной болезнью и, иногда, повышением ЛСС. Повышение легочного АД у этих пациентов, однако, чаще является посткапиллярным (повышение давления наполнения желудочка и/или АВ клапанная

регургитация). При сложных ВПС ЛАГ может выявляться лишь в нескольких сегментах легочного сосудистого русла (сегментарная ЛАГ) [46]. Это наиболее часто встречается при сложной атрезии ЛА с ДМЖП.

Хотя ЛАГ-ВПС может возникнуть как у мужчин, так и у женщин в любой возрастной группе, это заболевание более часто встречается у женщин, и ее частота возрастает по мере увеличения биологического возраста и возраста, в котором было произведено закрытие дефекта [47]. Половые различия возникновения ЛАГ-ВПС исчезают после коррекции дефекта [48]. Недавно результаты национального популяционного исследования у пациентов с ВПС продемонстрировали распространенность ЛАГ у 3,2% больных с ВПС, что составляет ~100 на 1 млн среди всего взрослого населения в целом [47].

Таблица 8

Определение вариантов ЛГ и их выявление у взрослых пациентов с ВПС

ЛГ при ВПС у взрослых		
Определение	Гемодинамические характеристики ^a	Клиническая ситуация
ЛГ	Среднее ЛАД >20 мм рт.ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ (ЛАГ)	Среднее ЛАД >20 мм рт.ст. ДЗЛА ≤15 мм рт.ст. ЛСС ≥3 ед. Вуда	Пороки с шунтом до и после коррекции (включая синдром Эйзенменгера) Сложные ВПС (включая ЕЖС, сегментарную ЛАГ)
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Среднее ЛАД >20 мм рт.ст. ДЗЛА >15 мм рт.ст. ЛСС <3 ед. Вуда	Дисфункция системного желудочка Дисфункция системного АВ клапана Обструкция легочных вен Трехпредсердное сердце
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	Среднее ЛАД >20 мм рт.ст. ДЗЛА >15 мм рт.ст. ЛСС ≥3 ед. Вуда	Ситуации, перечисленные в изолированной посткапиллярной ЛГ Ситуации, перечисленные в изолированной посткапиллярной ЛГ, в сочетании с пороками с шунтом/сложными ВПС

Примечание: ^a — согласно самому последнему определению ЛГ [45] пороговый уровень был снижен ЛАД с ≥25 мм рт.ст. [44] до >20 мм рт.ст., но при этом дополнительно требуется уровень ЛСС ≥3 ед. Вуда для прекапиллярной ЛГ.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВПС — врожденный порок сердца, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЕЖС — единственный желудочек сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАД — легочное артериальное давление, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

3.4.3.2. Диагностика

В Рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2015г представлен алгоритм диагностики ЛГ, в котором особое внимание уделяется значению катетеризации правых камер сердца с целью дифференциации пре- и посткапиллярного ЛГ [44]. Этого алгоритм недавно был модифицирован [45], и в таблице 8 приведены современные определения различных типов ЛГ, а также ситуации, в которых ЛГ возникает у взрослых пациентов с ВПС. Согласно этому определению прекапиллярная ЛГ диагностируется при значениях легочного АД (ЛАД) >20 (а не ≥25) мм рт.ст. при условии, что показатель ЛСС составляет ≥3 ед. Вуда [45].

3.4.3.2.1. Диагностический подход к ЛГ у взрослых пациентов с ВПС

Диагностический подход включает сбор анамнеза, физикальный осмотр, функциональные легочные про-

бы, оценку газового состава артериальной крови, применение визуализирующих методов (в первую очередь, ЭхоКГ), а также лабораторных методов исследования (в т.ч. полный клинический анализ крови, уровень железа сыворотки, гематокрит, маркеры инфекционных заболеваний, определение мозгового натрийуретического пептида (МНУП)). Как правило, выполнение катетеризации правых камер сердца с оксиметрией, в большинстве случаев требуется для принятия решения о начале и последующем контроле терапии вазодилататорами, беременности или хирургическом вмешательстве. У пациентов с синдромом Эйзенменгера порог показаний к инвазивному обследованию более высокий. Как правило, не требуется выполнение инвазивного исследования гемодинамики для контроля проводимого лечения. Кроме того, поскольку более высокий уровень гематокрита приводит к повышению ЛСС, это также следует учитывать [49].

3.4.3.2.2. Оценка риска

Результаты лечения пациентов с ВПС и ЛАГ улучшились с появлением новых возможностей терапии ЛАГ, прогресса в области хирургического лечения и послеоперационного лечения, а также применения командного мультидисциплинарного подхода [44, 50, 51].

По данным последних наблюдений, исходы у пациентов с ЛАГ-ВПС оказались лучше, чем у пациентов с идиопатической ЛАГ [48], однако это зависит от варианта ЛГ. Прогноз при ЛАГ, ассоциированной с небольшими дефектами, аналогичен неблагоприятным прогнозам при идиопатической ЛАГ, поскольку при обоих этих состояниях развиваются пролиферативные изменения в сосудах. При ЛАГ после коррекции дефектов прогноз еще хуже [48].

3.4.3.3. Терапевтическое ведение взрослых пациентов с ВПС и ЛГ

3.4.3.3.1. Экспертные центры

Успешное лечение взрослых пациентов с ВПС и ЛГ требует мультидисциплинарного командного подхода с участием экспертов в области визуализации, кардиологии, респираторной медицины, гематологии, инфекционных болезней, акушерства, анестезиологии, неонатологии, ЛГ, торакальной и сердечно-сосудистой хирургии, сестринского ухода и медицинской генетики.

3.4.3.3.2. Общие мероприятия

Главные общие мероприятия — это социальная и психологическая поддержка, вакцинация и избегание чрезмерных физических нагрузок. Контрольные визиты планируются индивидуально. Во всех случаях прекапиллярной ЛГ беременности следует избегать. Длительная кислородная поддержка показана при устойчивом снижении давления кислорода в артериальной крови <60 мм рт.ст. [44], за исключением пациентов с синдромом Эйзенменгера, которым она рекомендована только в тех случаях, когда она приводит к доказанному устойчивому и значимому повышению сатурации кислорода и клиническому улучшению.

3.4.3.3.3. Антикоагулянтная терапия

Антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К в отсутствие предсердных нарушений ритма, механических клапанных протезов или сосудистых протезов обычно не рекомендуется пациентам с ЛАГ-ВПС, решение о ее назначении принимается индивидуально, например, при наличии больших аневризм ЛА с тромбом или в случае тромбоэмболий в анамнезе. Нет данных, касающихся применения других (не антагонистами витамина К) новых оральных антикоагулянтов (НОАК). Также отсутствует достаточное количество данных относительно рутинного назначения антикоагулянтов при син-

дроме Эйзенменгера, однако следует оценить возможность назначения антикоагулянтов у пациентов с предсердными аритмиями, и при наличии тромбоза ЛА или эмболий, при низком риске кровотечений. Поскольку риск кровотечений возрастает у пациентов с цианозом, необходимость применения оральных антикоагулянтов и антиагрегантов следует тщательно оценивать в каждом конкретном случае.

3.4.3.3.4. Коррекция шунтов

Поскольку эндотелиальный сдвиг способствует развитию ЛГ [52], хирургическая/инвазивная коррекция условий повышенного кровотока концептуализируется для защиты легочного сосудистого русла. Пороговые значения ЛСС, позволяющие выполнить хирургическое закрытие шунта слева-направо при отсутствии правожелудочковой СН, отличаются для различных шунтов (см. Разделы 4.1–4.4). Однако решение о закрытии шунта принимается на основании всей имеющейся информации и не зависит исключительно от гемодинамических параметров, полученных при катетеризации сердца [53, 54], такое решение должно приниматься в центрах экспертного уровня.

Не существует данных проспективного наблюдения, подтверждающих, что подход “лечи и оперируй” (treat-and-repair) у пациентов с ЛАГ-ВПС способствует улучшению долгосрочного результата [44, 55]. Также нет проспективных данных о необходимости выполнения проб на вазореактивность, теста на закрытие шунта или биопсии легких для принятия решения о возможности оперативной коррекции порока [53, 54, 56–60].

3.4.3.3.5. Медикаментозная терапия ЛАГ

Появление новых методов терапии оказало положительное влияние на лечение пациентов с синдромом Эйзенменгера [51] и, вероятно, больных с другими формами ЛАГ при ВПС [61, 62]. Согласно рекомендациям ЕОК/Европейского общества по заболеваниям дыхательной системы по легочной гипертензии 2015г [44], прекапиллярная ЛГ (ЛАГ), включая синдром Эйзенменгера, представляет собой состояние от умеренного до высокого риска и требует проактивного подхода, с использованием начального [63] или последовательного комбинированного лечения [64, 65], включая парентеральное введение простагланцинов [44]. Простагланцины, вводимые парентерально, оказывают лучший эффект при более раннем назначении [66]. Наличие центрального внутривенного катетера для проведения парентеральной терапии увеличивает риск парадоксальных эмболий и инфекционных осложнений у пациентов с синдромом Эйзенменгера, и у других пациентов с шунтированием крови справа-налево. Поэтому в этих условиях обычно предпочтительны подкожные или ингаляционные формы введения.

Исключение из этого правила составляют больные с закрытыми или случайно выявленными дефектами, соответствующие строгим критериям чувствительности к вазодилаторам (снижение среднего ЛАД >10 мм рт.ст. и ниже 40 мм рт.ст. на фоне ингаляции оксида азота), которые могут получать лечение только блокаторами кальциевых каналов. Однако такие пациенты крайне редки среди взрослых с ВПС и ЛАГ. Общие тесты на вазореактивность не рекомендованы больным с ЛАГ-ВПС [44].

Длительная терапия кислородом в домашних условиях может улучшить симптомы, но не было продемонстрировано ее положительного влияния на выживаемость при синдроме Эйзенменгера. Использование вспомогательной кислородотерапии следует ограничить теми случаями, в которых она приводит к доказанному устойчивому и значимому повышению сатурации артериальной крови и улучшает симптоматику.

Вторичный эритроцитоз является компенсаторным механизмом, способствующим улучшению транспорта кислорода, поэтому в рутинной практике следует избегать флеботомий; более подробно см. Раздел 3.4.8.

Показано, что при синдроме Эйзенменгера антагонист рецепторов эндотелина бозентан способствует улучшению показателей ТШХ и снижению ЛСС через 16 нед. терапии у пациентов III функционального класса по классификации Всемирной организации здравоохранения [67]. Хотя для данной группы пациентов продемонстрирован положительный эффект бозентана в отношении переносимости физических нагрузок и качества жизни, его влияние на смертность менее хорошо документировано. Длительные наблюдения показали устойчивое улучшение симптоматики. Опыт применения других антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, силденафила и тадалафила, также показал положительное влияние на функциональный статус и показатели гемодинамики у пациентов с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера, однако уровень доказательности у них несколько ниже. Опыт применения препаратов последнего поколения для лечения ЛАГ, таких как мацитентан, селексипаг или риоцигуат, у пациентов с ЛАГ-ВПС ограничен [66]. Хотя пациенты с простыми ВПС были включены в основные клинические исследования этих препаратов, и положительные эффекты у них аналогичны изменениям, выявляемым у больных с идиопатической ЛАГ, в настоящее время недостаточно данных о пациентах с синдромом Эйзенменгера. Результаты недавно проведенного контролируемого исследования, в котором изучали влияние мацитентана на результаты ТШХ у пациентов с синдромом Эйзенменгера, оказались нейтральными [68].

Большинство центров придерживается стратегии последовательного изменения терапии, основанной на клинических проявлениях, которая обычно начинается с назначения пероральных форм антагонистов рецепторов эндотелина или ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа с усилением терапии при сохранении симптомов или в случае клинического ухудшения. Если не удастся достичь адекватного улучшения симптомов с помощью пероральной терапии, следует активно рассмотреть возможность парентерального введения.

Эффективность терапии ЛАГ у пациентов с сегментарной ЛАГ остается предметом споров. Хотя есть многообещающие результаты наблюдений, существуют случаи непереносимости такого лечения [46].

В отдельных случаях при отсутствии ответа на медикаментозную терапию опцией является пересадка комплекса сердца-легкие или легких с оперативным вмешательством на сердце, однако возможности применения этого метода ограничены вследствие их хирургической сложности и недостаточной доступности органов.

Рекомендации по лечению ЛАГ, ассоциированной с ВПС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с ВПС и подтвержденной прекапиллярной ЛГ ^c не рекомендована беременность.	I	C
Всем пациентам с ЛАГ-ВПС рекомендовано проведение оценки риска ^d .	I	C
Пациентам низкого и промежуточного риска с корригированными простыми пороками, имеющими прекапиллярную ЛГ, рекомендована начальная или последовательная комбинированная терапия, а пациентам высокого риска следует назначать комбинированную терапию на начальном этапе, включая парентеральное введение простаноидов ^e [63-65].	I	A
У пациентов с синдромом Эйзенменгера и сниженной толерантностью к физической нагрузкой (дистанция теста с 6-минутной ходьбой <450 м) должна быть обсуждена возможность монотерапии антагонистами рецепторов эндотелина, а при отсутствии положительного эффекта, назначение комбинированной терапии [67-69].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — риск беременности у пациентов с прекапиллярной ЛГ очень высок. Он может быть ниже при беременности у пациентов с посткапиллярной ЛГ, поэтому необходимо проведение катетеризации правых камер сердца всем больным с подозрением на прекапиллярную ЛГ для подтверждения диагноза; ^d — более подробно см. Рекомендации ЕОК/Европейского общества по заболеваниям дыхательной системы по ЛГ 2015г; ^e — для более подробной информации о выборе препаратов и алгоритма терапии в зависимости от уровня риска см. Рекомендации ЕОК/Европейского общества по заболеваниям дыхательной системы по ЛГ 2015г.

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ЛАГ-ВПС — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца, ЛГ — легочная гипертензия.

3.4.4. Хирургическое лечение

Хирургические вмешательства у взрослых пациентов с ВПС требуют особого внимания. Даже небольшие операции ассоциированы с высоким риском, поскольку могут нарушить хрупкое равновесие, которое у этих пациентов часто уникально. Этот риск не может быть рассчитан с использованием общепринятых шкал оценки хирургического риска. Шкала для оценки риска была создана на основании Базы данных по хирургии ВПС Общества торакальных хирургов, как первая шкала, имеющая доказательную базу, разработанная специально для хирургии взрослых с ВПС [70]. После апробации эта шкала достигла хорошей предсказательной способности у взрослых с ВПС, хотя соответствующая педиатрическая шкала лучше работает у детей [71] свидетельствует о том, что у взрослых пациентов некоторые сопутствующие заболевания могут играть более важную роль при определении исходов. Шкала оценки смертности у взрослых с ВПС, экспертная шкала, учитывающая сопутствующие заболевания, также может быть использована для оценки риска хирургических вмешательств на сердце у взрослых с ВПС [72].

Помимо необходимости индивидуальной оценки риска, понимание специфической анатомии и гемодинамики, опыт проведения повторных операций и особые требования к отделениям интенсивной терапии, являются факторами, определяющими краткосрочные и долгосрочные результаты. Доказано, что в тех случаях, когда пациента с ВПС оперирует кардиохирург, специализирующийся на ВПС, результаты лучше [73]. Поэтому строго рекомендуется, чтобы всех взрослых с ВПС оперировал кардиохирург, специализирующийся на врожденных пороках, с мультидисциплинарной командой, имеющей экспертный уровень в области лечения взрослых с ВПС. Это справедливо для всех кардиохирургических вмешательств у взрослых с ВПС в настоящих рекомендациях, за исключением оперативного лечения по поводу неосложненного бicuspidального аортального клапана (АК), случаев наследственных заболеваний грудной аорты, например, синдрома Марфана, и вторичных ДМПП в отсутствие аномального впадения легочных вен и/или легочной васкулярной болезни. Возможности многопрофильных клиник экспертного уровня позволяют проводить гибридные вмешательства, при которых кардиохирурги, специализирующиеся в области ВПС, сосудистые хирурги, кардиологи и электрофизиологи тесно взаимодействуют при выполнении технически сложных операций.

3.4.5. Катетерные вмешательства

Катетерные вмешательства, как изолированные, так и выполняемые в рамках гибридных процедур,

представляет собой привлекательную альтернативу традиционным хирургическим операциям на открытом сердце, устраняя необходимость в повторных стернотомиях/торакотомиях и искусственном кровообращении. Наиболее часто выполняемыми чрескожными процедурами являются закрытие шунтов (особенно вторичных ДМПП, реже — ДМЖП и открытых артериальных протоков (ОАП)), фистул или необычных коллатералей; баллонная дилатация клапана ЛА и клапанных графтов; баллонная дилатация и/или стентирование магистральных сосудов (например, в случаях ре-коарктации аорты и стеноза ЛА); а также транскатетерная имплантация клапана ЛА. Диагностика, и в особенности инвазивное лечение, у пациентов с ВПС должны осуществляться врачами, имеющими опыт работы с ВПС и являющимися сотрудниками центров, специализирующихся на оказании помощи взрослым с ВПС, где подходы к отдельным вмешательствам обсуждаются мультидисциплинарной командой [74]. Особенно важно, чтобы подразделение, в котором выполняют транскатетерные вмешательства пациентам с ВПС, располагалось рядом с соответствующими службами по лечению врожденных пороков, для оказания помощи при возникших осложнениях. В некоторых учреждениях опытные детские интервенционные кардиологи являются важными участниками интервенционной службы для взрослых с ВПС, однако в других (например, когда имеются отдельный детский стационар), детским интервенционалистам может быть неудобно участвовать в оказании помощи взрослым с ВПС. В связи с этим рекомендуется тесное взаимодействие между детской и взрослой кардиологическими службами. Концентрация служб катетеризации взрослым с ВПС в ограниченном количестве центров, позволяет гарантировать качество медицинской помощи, а также совместное размещение ключевых сердечно-сосудистых подразделений [74]. В недавно опубликованных рекомендациях приведено минимальное количество вмешательств на центр в течение года [74].

3.4.6. ИЭ

Риск ИЭ у взрослых пациентов с ВПС выше, чем в общей популяции, с заметными вариациями между пороками. Согласно рекомендациям ЕОК по инфекционному эндокардиту, сохранены ограничения антибиотикопрофилактики пациентами с высоким риском ИЭ, которым выполняют стоматологические вмешательства повышенного риска [22]. К состояниям высокого риска относятся искусственные клапаны, включая транскатетерные, пластика клапана с использованием опорного кольца, перенесенный ИЭ, любой цианотический ВПС и любой ВПС, скорректированный с использованием протезного материала, в течение 6 мес. после вмешательства или

в течение всей жизни, если сохраняется резидуальный шунт или клапанная регургитация.

Неспецифические гигиенические мероприятия должны выполняться всеми пациентами с ВПС: качественная гигиена ротовой полости и кожи, соблюдение мер асептики при получении медицинской помощи и проведении любых инвазивных вмешательств. Не рекомендуется делать пирсинг и татуировки или они должны выполняться в оптимальных гигиенических условиях.

Всем пациентам должны быть информированы в отношении симптомов ИЭ и соответствующего поведения (обращение за медицинской помощью, необходимость выполнения посевов крови до начала приема антибиотиков) в случае появления таких симптомов.

В недавних исследованиях подтвердился относительно высокий риск ИЭ у пациентов после хирургических вмешательств на клапанах, особенно при наличии ИЭ в анамнезе и при имплантации кондуитов из яремной вены быка [75–78]. Также особого внимания требуют пациенты после транскатетерной имплантации клапана ЛА с использованием клапанного протеза Melody [75].

3.4.7. Антитромботическая терапия

У взрослых пациентов с ВПС повышен риск тромбоэмболических событий, однако данных, касающихся их профилактики, недостаточно. У взрослых пациентов с приобретенными заболеваниями сердца и ПРТ или ФП доказана эффективность применения шкал CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [38]. Однако поскольку достоверность этих шкал в популяции пациентов с ВПС сомнительна, их можно использовать только в сочетании с оценкой индивидуального риска. Традиционно для предупреждения тромбоэмболий назначаются АВК, но в настоящее время в кардиологии рекомендовано отдавать предпочтение НОАК, а не антагонистам витамина К. Также и в популяции пациентов с ВПС, по-видимому, НОАК представляются одинаково безопасными и эффективными при отсутствии механических протезов клапанов или тяжелого митрального стеноза (МС) [79, 80]. Антикоагулянтная терапия рекомендована при пароксизмальных и персистирующих формах ФП/ПРТ у пациентов с умеренными или тяжелыми ВПС, однако необходим индивидуальный подход к таким больным. У пациентов с легкими ВПС следует использовать шкалы CHA₂DS₂-VASc и HAS-BLED [38] в соответствии с общими рекомендациями [81]. В настоящее время неясно, есть ли преимущества назначения антикоагулянтов всем пациентам с кровообращением Фонтена. Необходимо также учитывать и оценивать риск кровотечений по сравнению с риском тромбоэмболических событий, особенно у пациентов с цианозом. В качестве вторичной профи-

лактики антикоагулянты рекомендованы пациентам с тромбоэмболическими событиями в анамнезе или при выявлении тромба в полостях сердца или в сосудах (см. также рекомендации ЕОК по клапанным порокам сердца 2017г и рекомендации ЕОК по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2018г).

3.4.8. Ведение пациентов с цианозом

Причиной цианоза является шунтирование крови справа-налево вследствие анатомической коммуникации между системным и легочным кровотоком на уровне предсердий, желудочков или артерий. Цианотические пороки сердца включают гетерогенную группу поражений, с различной анатомией и патофизиологией: нормальный или ограниченный легочный кровоток и наличие обструкции на пути оттока из легких или увеличенный легочный кровоток в отсутствие такой обструкции, что, при некоторых пороках, может привести к развитию ЛАГ и, в конечном итоге, к синдрому Эйзенменгера (см. Разделы 3.4.3 и 4.15). Могут обращаться пациенты с паллиативным вмешательством в анамнезе или без него. Ведение больных с цианозом является сложным, и они нуждаются в наблюдении и лечении специалиста по взрослым с ВПС.

3.4.8.1. Механизмы адаптации

Цианоз способствует развитию механизмов адаптации, направленных на улучшение транспорта и доставки кислорода: вторичный эритроцитоз, смещение вправо кривой диссоциации оксигемоглобина и увеличение сердечного выброса [82, 83]. Вторичный эритроцитоз, возникающий в результате увеличения продукции эритропоэтина, является физиологическим ответом на хроническую гипоксемию. Компенсированный эритроцитоз отражает равновесие, а декомпенсированный эритроцитоз указывает на нарушение равновесия (чрезмерное увеличение эритроцитов/гемоглобина и нестабильный повышающийся гематокрит с основными симптомами гипервязкости) [82, 84].

3.4.8.2. Полиорганные нарушения

Цианоз и вторичный эритроцитоз оказывают существенное влияние на все органы и системы [82, 84, 85]:

- Повышается вязкость крови, которая напрямую связана с массой эритроцитов [84].
- Нарушения гемостаза, являются распространенными и сложными, и связаны с нарушениями в тромбоцитах (тромбоцитопения и тромбоастения), коагуляционном каскаде и других механизмах системы свертывания крови. Витамин-К-зависимые факторы свертывания и уровень фактора V снижаются, фибринолитическая активность повышается, а круп-

ные мультимеры фактора фон Виллебранда истощаются.

- Увеличение скорости разрушения эритроцитов/гемоглобина и нарушение фильтрации уратов ведут к гиперурикемии [86]. Повышение концентрации несвязанного билирубина подвергает пациентов с цианозом, риску образования в желчном пузыре камней с билирубинатом кальция.

- Тяжелая эндотелиальная дисфункция проявляется ярко выраженным нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации [85].

- Хроническая гипоксемия, увеличения вязкости крови и эндотелиальная дисфункция способствуют нарушениям микроциркуляции, функции миокарда и других органов, и систем.

3.4.8.3. Клинические проявления и течение

Клинические проявления включают центральный цианоз, являющийся следствием повышенного содержания в крови восстановленного гемоглобина (>5 г/100 мл крови), утолщение концевых фаланг пальцев (“барабанные палочки”) и часто развитие сколиоза. Анатомические и патофизиологические особенности обусловлены патологией сердца.

Смертность существенно выше у пациентов с цианозом, чем у пациентов без цианоза [87]. Исход определяется анатомическими и патофизиологическими особенностями порока, паллиативными вмешательствами, осложнениями цианоза и мерами профилактики [88, 89]. Низкий уровень тромбоцитов, тяжелая гипоксия, кардиомегалия и увеличение уровня гематокрита в детском возрасте являются предикторами преждевременной смерти и развития нежелательных явлений у пациентов с без легочной васкулярной болезнью [90]. Дефицит железа ассоциируется с неблагоприятным отдаленным исходом [91, 92]; уровень МНУП может быть предиктором исхода у пациентов с синдромом Эйзенменгера [93, 94]. Однако по данным многоцентрового исследования [89] наиболее достоверными предикторами смертности являлись возраст, наличие пре-трикуспидального шунта, отсутствие синусового ритма, низкая сатурация кислорода в покое и наличие выпота в полость перикарда, но не уровень ПНУФ.

3.4.8.4. Поздние осложнения

- Симптомы гипервязкости включают головные боли, потери сознания, головокружения, повышенную утомляемость, шум в ушах, нарушения зрения, парестезии в пальцах рук и ног, в области губ, боли в мышцах и слабость (классифицируется как умеренная, когда она мешает некоторым видам деятельности и тяжелая, когда она мешает большинству видов деятельности) [82, 83]. Симптомы гипервязкости являются маловероятными у пациентов с избытком железа при гематокрите $<65\%$.

- Возникают кровотечения и тромботический диатез; эти проявления приводят к терапевтической дилемме (одновременные риски тромбозов и кровотечений). Спонтанные кровотечения обычно не-массивны и прекращаются самостоятельно (кровоточивость десен, носовые кровотечения, легкие синяки, меноррагии). Кровохарканье является наиболее распространенным большим кровотечением, которое является внешним проявлением внутрилегочных кровотечений, не отражающим степень паранхиматозного кровотечения (встречается почти у 100% пациентов с синдромом Эйзенменгера) [95, 96]. Тромбозы являются следствием нарушений коагуляции, стаза крови в расширенных камерах и сосудах, атеросклероза и/или эндотелиальной дисфункции, наличия тромбогенных материалов (например, кондуитов) и нарушений ритма. Нарушения гемостаза не защищают от тромботических осложнений. Распространенными (до 30%) являются расслаивающиеся тромбы в крупных, частично кальцинированных и аневризматически расширенных ЛА [97-100]. Женский пол, низкая сатурация кислорода, пожилой возраст, бивентрикулярная дисфункция и расширенные ЛА были определены, как факторы риска [97, 100, 101].

- Цереброваскулярные инфаркты распространены, но о них сообщается недостаточно [97]. Их причиной могут быть тромбоэмболии (парадоксальные эмболии, эмболии на фоне суправентрикулярных нарушений ритма), реологические факторы (микроцитоз), эндотелиальная дисфункция и традиционные факторы риска атеросклероза. Выраженность вторичного эритроцитоза сама по себе не является фактором риска [102]. В одном исследовании наиболее мощным предиктором цереброваскулярных событий был микроцитоз вследствие дефицита железа, обусловленного неадекватными кровопусканиями [91]. Другими факторами риска являются тяжесть цианоза и сложность ВПС [97].

- Парадоксальные эмболии могут быть связаны с наличием трансвенозных электродов или катетеров.

- Дефицит железа нередко связан (и может усугубляться) с неадекватными кровопусканиями или выраженными менструальными кровопотерями у женщин.

- Аритмии — суправентрикулярные и желудочковые.

- Инфекционные осложнения включают эндокардит, церебральные абсцессы и пневмонии. Лихорадка, ассоциированная с появлением необычных головных болей, может быть обусловлена абсцессом мозга.

- Почечные дисфункции являются распространенными, что связано с функциональными и структурными аномалиями.

- Холелитиаз встречается часто и может осложняться холециститом или холедохолитиазом.
- Ревматологические осложнения включают подагрический артрит, гипертрофическую остеоартропатию и кифосколиоз [83].

3.4.8.5. Диагностические аспекты

Особое внимание следует уделять симптомам гипервязкости и кровотечениям/ ишемическим осложнениям. Необходимо оценивать сатурацию кислорода с помощью пульсоксиметрии в покое в течение, как минимум, 5 мин, а толерантность к физическим нагрузкам следует определять регулярно, предпочтительно с помощью ТШХ.

Анализ крови должны включать подсчет форменных элементов, определение среднего объема эритроцитов, ферритин сыворотки (железо сыворотки, насыщение железом, трансферрин и насыщение трансферрина, могут потребоваться для более раннего обнаружения дефицита железа), креатинин, мочевая кислота, коагулограмма, МНУП, фолиевая кислота и витамин В₁₂ при наличии повышения среднего объема эритроцитов или при нормальном значении среднего объема эритроцитов на фоне снижения ферритина.

3.4.8.6. Особенности забора лабораторных образцов и трактовки результатов

- Параметры свертывания: уменьшение объема плазмы вследствие вторичного эритроцитоза; количество цитрата натрия должно быть изменено адекватно уровню гематокрита, если гематокрит >55%.
- Определение гематокрита с помощью автоматизированного электронного подсчета частиц (центрифугирования микрогематокрита) приводит к ложному завышению гематокрита из-за отделения плазмы.
- Уровень глюкозы может оказаться заниженным (повышенный гликолиз *in vitro* вследствие большого количества эритроцитов).

3.4.8.7. Показания к вмешательствам

Соотношение польза/риск должно быть оценено очень тщательно и это требует компетенции. Пациентов с цианозом без ЛАГ/синдрома Эйзенменгера следует периодически обследовать с целью принятия решения о целесообразности проведения вмешательства, которое может улучшить качество жизни и снизить заболеваемость, или приемлемость для физиологического восстановления (см. Раздел 4.15).

3.4.8.8. Медикаментозная терапия

- Специфическая терапия ЛАГ: см. Раздел 3.4.3.
- Нарушения ритма: при любой возможности следует поддерживать синусовый ритм. Антиаритмическая терапия должна быть подобрана индивидуально

(лекарственные препараты, абляция, эпикардиальный постоянный ЭКС/ИКД). Антиаритмическая терапия является очень сложной; медикаментозную терапию следует начинать с особой осторожностью и, как правило, в стационаре.

- Лечебные флеботомии с целью кровопускания следует проводить только при наличии умеренно/значительно выраженных симптомов гипервязкости, обусловленной вторичным эритроцитозом (гематокрит по крайней мере >65%), в отсутствие признаков дегидратации и железодефицита [82]. Следует проводить адекватное восполнение объема жидкости (750-1000 мл изотонического раствора при эвакуации 400-500 мл крови).

• Гемотрансфузии могут потребоваться в случае неадекватного соотношения между уровнем гемоглобина и сатурации кислорода и не должны основываться на общепринятых показаниях.

• Препараты железа должны быть назначены при наличии признаков железодефицита (средний объем эритроцита <80 фл, низкий уровень железа запасов), эта терапия должна тщательно контролироваться, чтобы избежать обратного эффекта.

• Рутинное назначение антикоагулянтов/аспирина: имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют об отсутствии пользы такой терапии у пациентов с цианозом с целью предупреждения тромбоэмболических осложнений. Соответственно, имеется повышенный риск кровотечений.

• Показания к антикоагулянтной терапии: ТП/ФП (целевое международное нормализованное отношение (МНО) 2-2,5; более высокое целевое МНО при наличии других факторов риска). Следует учитывать особенности лабораторных показателей: ложно высокий уровень МНО может определяться на фоне высокого гематокрита. Нет данных в отношении применения НОАК (см. также Раздел 3.4.7).

• Кровохарканье: требует проведения КТ грудной клетки при выявлении инфильтратов на рентгенограмме. Бронхоскопия сопряжена с риском для пациента и редко дает возможность получить важную информацию. Терапия включает отмену аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, оральных антикоагулянтов; коррекцию гиповолемии и анемии; снижение физической активности; подавление непродуктивного кашля. При рефрактерном легочном кровотечении/кровохарканье может потребоваться селективная эмболизация бронхиальной артерии. В настоящее время изучаются антифибринолитические препараты (например, ингаляционная форма транексамовой кислоты), которые могут быть новым подходом к лечению кровохарканья [103]. Необходимо проведение дополнительных клинических исследований.

• Гиперурикемия: нет показаний для коррекции бессимптомной гиперурикемии.

• Острый подагрический артрит (атипичные формы) лечат с помощью перорального или внутривенного назначения колхицина, пробеницида и противовоспалительных препаратов, при этом следует уделять особое внимание риску развития почечной недостаточности и кровотечений. Назначение урикозурических (например, пробеницида) или урикоостатических препаратов (например, аллопуринола) позволяет избежать рецидивов.

3.4.8.9. Рекомендации по наблюдению

Всем пациентам с цианозом требуется пожизненное наблюдение с регулярным посещением специализированных центров для взрослых с ВПС каждые 6-12 мес. в тесном сотрудничестве с лечащим врачом общей практики. Наблюдение должно включать:

- Выявление и оценку возможных осложнений.
- Анализ крови (см. Раздел 3.4.8.8).
- Обучение стратегиям уменьшения риска осложнений (табл. 9).

Таблица 9

Стратегии снижения риска у пациентов с цианотическими ВПС

Превентивные меры — основной метод профилактики осложнений [83]	
Следует избегать:	Другие стратегии профилактики факторов риска:
• Беременности у пациентов с синдромом Эйзенменгера и цианотическими пороками без ЛАГ, но при сатурации кислородом артериальной крови <90% • Дефицита железа и анемии (не следует проводить рутинно неадекватные кровопускания для поддержания целевого уровня гемоглобина) — необходимо лечить дефицит железа и железодефицитную анемию • Неадекватной антикоагулянтной терапии	• Использование воздушных фильтров при внутривенном введении препаратов для предупреждения воздушной эмболии • Консультация со кардиолога специализирующегося в области ВПС у взрослых перед назначением любого препарата и выполнением любых хирургических/инвазивных процедур • Своевременная антибактериальная терапия при инфекции верхних дыхательных путей • Тщательный контроль или избегание назначения препаратов, нарушающих функцию почек • Консультирование по вопросам контрацепции при каждом посещении врача
• Дегидратации	
• Инфекционных заболеваний: следует рекомендовать вакцинацию против пневмококка и гриппа • Курения, периодического употребления наркотиков, включая злоупотребление алкоголем • Трансвенозных электродов ПЭКС/ИКД • Чрезмерных физических нагрузок • Воздействия высокой (сауна, горячий душ) или низкой температуры • Эстроген-содержащих контрацептивов	

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция.

3.4.8.10. Дополнительные положения

• Воздушные перелеты: обычные авиаперелеты переносятся хорошо [104, 105]. Стратегии снижения риска предусматривают уменьшение стресса, связанного и не связанного с поездками, предупреждение дегидратации, употребления алкоголя и меры по профилактике тромбозов глубоких вен.

• Пребывание на большой высоте: следует избегать быстрого перемещения на большую высоту (>2500 м). Постепенный подъем на высоту до 2500 м допустим.

• Беременность: беременность пациенток с цианотическими ВПС без ЛГ ассоциируется с тяжелыми осложнениями со стороны матери и ребенка и требует наблюдения кардиолога — специалиста по ведению пациенток с беременностью. В одном из исследований значимыми предикторами рождения живого ребенка были сатурация кислорода (>85%) и уровень гемоглобина (<200 г/л) до наступления беременности [106]. При синдроме Эйзенменгера и цианотических пороках без ЛАГ, но при уровне сатурации кис-

лородом <90%, беременность настоятельно не рекомендуется [43] (см. Раздел 3.5.7).

• Профилактика ИЭ: рекомендована всем больным (см. Раздел 3.4.6).

3.5. Дополнительные положения

3.5.1. Половые различия

В клинические исследования было включено достаточное количество женщин, поэтому доступен анализ данных, стратифицированных по половому признаку. Данные, касающиеся половых различий в отношении распространенности ВПС, заболеваемости и смертности, противоречивы [76, 107-110]. В исследовании CONCOR (CONgenital CORvitia) не было выявлено различий в отношении уровня смертности, однако отмечены значимые различия относительно заболеваемости (более высокий риск ЛГ у женщин, но более низкий риск ИЭ, осложнений со стороны аорты, также женщинам реже имплантировали ИКД) [111]. Связаны ли эти различия с генетическими и врожденными биологическими особенностями,

меньшей массой тела или с другими факторами, пока не установлено; требуется проведение дальнейших исследований [112].

Половые различия важны для диагностической оценки и принятия клинических решений. Хотя большинство рекомендаций, как правило не зависят от пола, нормализованных на площади поверхности тела размеров аорты и камер сердца, могут оказаться более конкретными для женщин с меньшей площадью поверхности тела [113]. Персонализированный подход очень важен для женщин, планирующих беременность, поскольку показаниями к вмешательствам на аорте у этих пациенток могут стать более низкие абсолютные значения размеров аорты (при наследственных аортопатиях или ВПС-ассоциированной аортопатии), а критерии для замены клапана ЛА при ТФ могут стать менее жесткими [112].

Существуют данные, свидетельствующие о различиях в отношении трудовой занятости для мужчин и женщин [114], пробелах в оказании медицинской помощи [115], физической активности [116]. Клиническая оценка, принятие решений и консультирование могут потребовать индивидуального подхода чтобы помочь обеспечить равенство результатов.

3.5.2. ВПС у пожилых пациентов

В настоящее время ~90% пациентов с легкими, 75% с умеренными и 40% с тяжелыми ВПС достигают возраста 60 лет [117]. Ожидается, что в ближайшие десятилетия эти пропорции еще более увеличатся. Таким образом, мы имеем дело с растущим количеством пожилых пациентов с ВПС, требующих уникального медицинского обслуживания. Для этих пожилых пациентов характерно большое количество сопутствующих заболеваний, обусловленный возрастом риск аритмий (особенно ФП), ускоренное старение, приобретенные заболевания, измененная реакция на лекарственные препараты, более раннее присоединение гериатрических синдромов (например, снижение когнитивных функций, неподвижность, падения, неспособность к развитию, сенсорные расстройства) и измененный психосоциальный профиль [118, 119]. Должны быть разработаны специальные рекомендации для пожилых пациентов с ВПС, для того чтобы обеспечить адекватный уход этой очень уязвимой популяции пациентов [120]. Приобретенные заболевания могут развиваться в раннем возрасте, что требует применения превентивных стратегий уже в первые десятилетия жизни (в детской кардиологии).

3.5.3. Планирование и проведение ухода в терминальной стадии болезни

Большинство пациентов, вне зависимости от тяжести порока, предпочитают обсудить ожидаемую продолжительность жизни до развития жизнеугро-

жающих осложнений [121]. Такие осложнения могут возникнуть во время вмешательств высокого риска или отражать неопределенность течения болезни. Своевременное обсуждение плана лечения на поздней стадии заболевания, представляет собой важный компонент комплексной помощи, ориентированной на пациента [121, 122]. Начать этот необходимый разговор сложно. Незапланированная госпитализация, имплантация ИКД или ухудшение функционального статуса могут способствовать началу такого разговора. Большинство пациентов не начинают обсуждение лечения на поздней стадии самостоятельно и ждут инициативы от врача. Содержание беседы о лечении заболевания в поздней стадии зависит от физического и психологического состояния пациента и его предпочтений. Вначале, обсуждение продолжительности жизни и предпочтения относительно лечения, может быть всем, что хочет пациент. По мере ухудшения состояния здоровья требуется целостная оценка желаний и ценностей больного, предварительные указания, назначение лица принимающего решения, и решение относительно аппаратной терапии у пациентов с имплантированным ИКД.

В процессе лечения, активная терапия основного заболевания, может постепенно становится поддерживающей и в конечном итоге замещаться паллиативной помощью. Может потребоваться привлечение специалистов в области оказания паллиативной помощи. В любое время важно подчеркивать, что активные меры могут продолжиться и в ходе процесса планирования оказания помощи в поздней стадии заболевания и до конца жизни больного, поддерживая ожидания и цели пациента. Значение паллиативной помощи и поддержки семьи сохраняется и после смерти пациента при оказании помощи после тяжелой утраты [123].

При любой возможности члены семьи пациента должны быть вовлечены во все этапы. Предпочтения больного могут меняться с течением времени, поэтому периодически следует проводить их переоценку.

3.5.4. Страхование и трудоустройство

Пациентам с ВПС нередко бывает трудно оформить страхование жизни, здоровья или путешествий, а также получить ипотечные кредиты [124-126]. Если страховка все же предоставляется, больным нередко приходится платить дополнительную плату, либо наличие порока сердца, как ранее существовавшего заболевания, автоматически исключает возможность страхования. В целом, вопросы о предоставлении страховки или более высокая плата, обычно не связаны с тяжестью порока, функциональным статусом пациента или его прогнозом [124, 126], а скорее зависят от политики страховой компании и могут отличаться как в пределах одной страны, так и между разными странами. Пациентам приходится ис-

кать страховую компанию, при этом как врачи, так и общественные организации могут ему помочь. Страхование — это определенная проблема, которую следует обсудить во время консультирования пациента. Кроме того, необходимо уделять внимание трудоустройству и, в частности, требованиям к конкретным профессиям [127]. Начиная с подросткового возраста, выбор образования должен быть основан на возможности выполнять тяжелую физическую нагрузку и работу в ночное время, а также на необходимости приема некоторых лекарств, например, оральных антикоагулянтов.

3.5.5. Физическая активность и занятия спортом

Рекомендации по физической активности и занятиям спортом зависят от характера заболевания и возможных осложнений, состояния гемодинамики и электрофизиологических параметров, а также исходного уровня тренированности пациента [24]. Консультирование должно касаться вида спорта и уровня физических нагрузок. В целом, врачи обычно бывают крайне консервативны в отношении таких советов, особенно если учесть имеющиеся доказательства положительного влияния физической активности на общий уровень тренированности, психологическое состояние и социальный статус, а также ее превентивное влияние на риск приобретенных сердечно-сосудистых заболеваний; наличие симптомов не исключает возможность физической активности. Динамические упражнения больше подходят таким пациентам, чем статические нагрузки. Необходимо отметить, когда известно, что у пациента имеется заболевание сердца, осложнения на фоне физических нагрузок, включая ВСС, возникают редко [128]. Рекомендации, касающиеся занятий низко- и высокоинтенсивными физическими нагрузками, обсуждаются в работе Budts, et al. [24]. Вопросы занятий видами спорта высоких достижений для лиц с ВПС обсуждаются в Рекомендациях ЕОК по спортивной кардиологии 2020г [129]. Прежде, чем дать рекомендации, касающиеся развлекательных упражнений и занятий спортом, следует провести оценку толерантности к физической нагрузке, чтобы избежать чрезмерных нагрузок у нетренированных пациентов. Для большинства пациентов с ВПС выполнение регулярных умеренных физических нагрузок является безопасным. Некоторые ситуации, включая дисфункцию системного желудочка, обструкцию выносящего тракта системного желудочка, ЛГ, гемодинамически значимые нарушения ритма и расширение аорты требуют большей осторожности.

3.5.6. Несердечные вмешательства

Обследование и ведение взрослых пациентов с ВПС должно осуществляться в соответствии с Ре-

комендациями ЕОК по некардиохирургическим вмешательствам 2014г [130] с учетом особенностей ВПС. Факторами, ассоциирующимися с повышенным риском периоперационных осложнений и смертности, являются цианоз, застойная СН, плохое общее состояние здоровья, молодой возраст, ЛГ, оперативные вмешательства на органах дыхательной и нервной системы, тяжелые ВПС, а также экстренные хирургические операции. Пациентам с тяжелыми сложными ВПС (кровообращение Фонтана, синдром Эйзенменгера, цианотические пороки) некардиохирургические вмешательства должны выполняться в центрах экспертного уровня [130, 131]. Особого внимания требуют вопросы профилактики эндокардита, осложнения, связанные с особенностями гемодинамики, аномалии венозной и/или артериальной систем, которые могут повлиять на венозный или артериальный доступ, наличие шунтов, поражения клапанов, нарушений ритма, включая брадиаритмии, эритроцитоз, легочная васкулярная болезнь, профилактика венозных тромбозов, мониторинг функции почек и печени, антикоагулянтная терапия в периоперационном периоде, потребность в особом режиме дозирования лекарственных препаратов, высокая распространенность гепатита С вследствие предшествующих вмешательств и переливаний крови, а также нарушения развития.

3.5.7. Беременность, контрацепция и генетическое консультирование

3.5.7.1. Беременность и контрацепция

Большинство пациентов с ВПС хорошо переносят беременность, однако для женщин с тяжелыми пороками характерен высокий риск. Подробные Рекомендации ЕОК по проблемам беременности и сердечно-сосудистых заболеваний были опубликованы в 2018г [43].

Консультация до наступления беременности должна быть проведена всем женщинам с ВПС. Специализированная помощь наилучшим образом организована в условиях многопрофильных учреждений. Мультидисциплинарная команда должна включать кардиолога, специализирующегося в области оказания помощи взрослым пациентам с ВПС, акушера и анестезиолога, а при необходимости — других специалистов, в т.ч. по медицинской генетике. Эти специалисты должны быть привлечены к консультированию всех пациенток с ВПС, по крайней мере с умеренными и тяжелыми пороками, как до наступления беременности, так и во время нее, для планирования оказания помощи в родовом периоде, включая ведение родов и наблюдение в послеродовом периоде и необходимость проведения кардиологического мониторинга. Оценка риска должна быть индивидуальной и основываться на модифициро-

ванной классификации Всемирной организации здравоохранения (табл. 10) [43].

К прогностическим факторам относятся также функциональный статус до наступления беременности, функция желудочков, тяжесть поражения сердца, наличие сердечно-сосудистых событий в анамнезе [132]. Результат КРТ, выполненного до зачатия, может помочь в прогнозировании исходов у матери и новорожденного. Недостаточный ответ частоты сердечных сокращений на нагрузку ассоциируется с повышенным риском нежелательных явлений со стороны матери и новорожденного.

Материнская смертность во время беременности при наличии заболеваний сердца составляет 0-1%, а СН осложняет течение беременности в 11% случаев, при этом наличие ЛАГ ассоциируется с более высокими рисками [133, 134]. Цианотические пороки существенно увеличивают риски для плода, при уровне сатурации кислородом <85% вероятность рождения живого ребенка крайне мала (<12%) [106].

У женщин с заболеваниями сердца также повышен риск акушерских осложнений, включая преждевременные роды, преэклампсию и кровотечения в послеродовом периоде [135]. Всегда необходимо учитывать возможное влияние лекарственных препаратов на плод; в частности, нельзя назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Особого внимания требуют женщины, нуждающиеся в назначении оральных антикоагулянтов. Антагонисты витамина К обладают тератогенным действием, особенно в высоких дозах. В Рекомендациях по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2018г предложен алгоритм лечения с индивидуальным подбором дозы [43].

Решение о продолжительности беременности и способе родоразрешения должно приниматься членами мультидисциплинарной команды с учетом тяжести ВПС.

Вопросы контрацепции необходимо обсуждать своевременно, обращая особое внимание на эффективность и безопасность препаратов [136]. Барьерные методы безопасны и предупреждают возникновение заболеваний с половым путем передачи, однако они обладают высокой контрацептивной эффективностью только в случае хорошей комплаентности пары. Гормональные контрацептивы высокоэффективны, но отсутствуют данные относительно их безопасности у пациентов с ВПС. Комбинированные оральные контрацептивы также очень эффективны (99,9%), однако желательно избегать назначения этих препаратов в случае наличия высокого тромботического риска (цианоз, кровообращение Фонтена, наличие механических клапанов, предшествующие тромботические со-

бытия, ЛАГ), тем более что убедительных данных о нивелировании этого риска при совместном назначении с антикоагулянтами нет. С другой стороны, прогестерон-содержащие контрацептивы не увеличивают столь существенно риск тромбообразования, а появившиеся новые препараты для перорального приема или внутриматочной имплантации обладают высокой эффективностью (>95%). Риск эндокардита после установки внутриматочной спирали, покрытой прогестероном, вероятно, низок. Однако существует риск вазовагальной реакции (5%) во время установки и удаления. Пациентам со сложной (“хрупкой”) регуляцией кровообращения (например, после операции Фонтена, при ЛГ, цианотических пороках, синдроме Эйзенменгера) следует устанавливать/удалять внутриматочную спираль в безопасных условиях (например, в учреждении, имеющем опыт оказания помощи пациентам с ВПС). Стерилизация одного из партнеров следует рекомендовать только после очень подробного обсуждения проблемы, уделив особое внимание отдаленному прогнозу.

Экстракорпоральное оплодотворение сопряжено с дополнительными рисками, поэтому до принятия решения необходимо проконсультироваться со специалистами по взрослым с ВПС. Суперовуляция повышает риск тромбоза, и может осложниться синдромом гиперстимуляции яичников, сопровождающимся нарушением водного баланса и еще более высоким риском тромбозов [137]. Риск синдрома гиперстимуляции яичников может быть снижен с помощью тщательного мониторингирования менструального цикла, использования низких доз фолликулостимулирующего гормона в комбинации с антагонистом гонадотропин-рилизинг гормона, замораживания всех эмбрионов и переноса единственного эмбриона. Последняя рекомендация особенно важна для женщин с заболеваниями сердца, поскольку многоплодная беременность ассоциирована с более существенными изменениями сердечно-сосудистой системы и большим числом осложнений со стороны матери и плода [138]. Беременность и лечение бесплодия противопоказаны женщинам, у которых имеется класс сердечно-сосудистого риска IV согласно градациям Всемирной организации здравоохранения [43]. У женщин с классом риска III, а также у пациенток, получающих антикоагулянтную терапию, риск суперовуляции очень высок, в качестве альтернативы следует рассматривать возможность *in vitro* фертилизации на фоне естественного цикла.

Сексуальная жизнь является важным элементом качества жизни. Согласно немногочисленным данным, вопросы сексуальной функции беспокоят как мужчин, так и женщин, и их следует обсуждать чаще [139].

Таблица 10

ВПС, характеризующиеся высоким и очень высоким риском беременности

Значительно повышенный риск материнской смертности или тяжелой заболеваемости (класс III, ВОЗ) (частота развития ССС 19-27%)	Чрезмерно высокий риск материнской смертности или тяжелой заболеваемости (класс IV, ВОЗ) ^a (частота развития ССС 40-100%)
Некорригированные цианотические пороки	Легочная артериальная гипертензия
Умеренное нарушение функции ЛЖ (ФВ 30-45%)	Тяжелое нарушение функции ЛЖ (ФВ <30% или СН III-IV функционального класса)
Системный ПЖ с сохраненной или легко сниженной сократительной функцией	Системный ПЖ с умеренно или значительно сниженной сократительной функцией
Кровообращение Фонтена. В случаях, когда отсутствуют другие нарушения и нет осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы	Кровообращение Фонтена при наличии любых осложнений
Тяжелый бессимптомный АС	Тяжелый АС с клиническими проявлениями
Умеренный митральный стеноз	Тяжелый митральный стеноз
Умеренная дилатация аорты (40-45 мм при синдроме Марфана или других наследственных заболеваниях грудной аорты; 45-50 мм при двустворчатом АК; 20-25 мм/м ² при синдроме Тернера)	Выраженная дилатация аорты (>45 мм при синдроме Марфана или других наследственных заболеваниях грудной аорты; >50 мм при двустворчатом АК; >25 мм/м ² при синдроме Тернера)
Механические протезы клапанов	Тяжелая (ре-)коарктация

Примечание: ^a — женщины с этими состояниями должны избегать беременности. Адаптировано из Рекомендаций по ведению беременных с сердечно-сосудистыми заболеваниями 2018г [43].

Сокращения: АС — аортальный стеноз, АК — аортальный клапан, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССС — сердечно-сосудистые события, ФВ — фракция выброса.

3.5.7.2. Генетическое консультирование и риск наследственной передачи

Генетическое консультирование, за которым может последовать генетическое тестирование, должно осуществляться для каждого взрослого пациента с ВПС. Выявление генетической аномалии может быть важно для дальнейшего лечения пациента и, несомненно, существенно для планирования семьи. Установлено, что 10-30% всех структурных ВПС имеют генетическую основу. Этот показатель еще выше при ассоциированных поражениях других органов и в семейных случаях, и ниже — в изолированных случаях. С учетом быстрого технического прогресса и расширения возможностей генетического тестирования надежность таких тестов растет. Разумеется, генетическое обследование каждого пациента должно быть мультидисциплинарным, с сочетанием клинических данных и корректной интерпретации выявленных генетических нарушений. Недавно был опубликован подробный документ, касающийся этой проблемы, в котором приведен алгоритм генетического обследования и обзор основных синдромов, которые необходимо принимать во внимание [140].

Одним из важных аспектов генетического консультирования является оценка риска наследственной передачи, который необходимо учитывать как у мужчин, так и у женщин. Частота появления ВПС у потомков варьирует в пределах 2-50% и преобладает у женщин. Наибольший риск выявляется при моногенных нарушениях и/или хромосомных аномалиях, таких как синдромы Марфана, Нунана, Холта-Орама и синдром делеции хромосомы 22q11. Среди

Таблица 11

Частота наследственной передачи различных форм ВПС в зависимости от пола родителя^a

	Частота рецидива (%) [*]	
	Женщины	Мужчины
ДМПП	4-6	1,5-3,5
ДМЖП	6-10	2-3,5
АВК	11,5-14	1-4,5
ОАП	3,5-4	2-2,5
Коарктация аорты	4-6,5	2-3,5
Синдром Марфана/наследственные заболевания грудной аорты	50 ^b	
Обструкция ВТЛЖ	8-18	3-4
Обструкция ВТПЖ (ПС)	4-6,5	2-3,5
Синдром Эйзенменгера	6	НД
Тетрада Фалло	2-2,5	1,5
Атрезия легочной артерии/ДМЖП	НД	НД
ТМА	2 ^b	
Корригированная ТМА	3-5 ^b	
ЕЖС	21 ^b	

Примечания: ^{*} — за исключением синдрома Марфана, показатели частоты относятся к пациентам с изолированным поражением сердца, у которых генетические синдромы были исключены; ^a — Pierpont, et al. [141], с изменениями; ^b — пол-специфичные данные недоступны или недостоверны.

Сокращения: АВК — открытый атриовентрикулярный канал, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЕЖС — единственный желудочек сердца, НД — нет данных, ОАП — открытый артериальный проток, ПС — пульмональный стеноз, ТМА — транспозиция магистральных артерий.

пациентов с изолированными несемейными формами ВПС частота повторного появления варьирует от 1 до 21%, в зависимости от типа порока. Обзор

приведен в таблице 11. Соответствующим семейным парам рекомендуется выполнять ЭхоКГ плода на 19–22 нед. беременности, ЭхоКГ может быть выполнена раньше — на 15–16 нед. гестации.

4. Отдельные формы пороков

4.1. Дефект межпредсердной перегородки и anomальное впадение легочных вен

4.1.1. Введение и общие положения

ДМПП может оставаться недиагностированным в детстве. Типы ДМПП включают:

- Вторичный ДМПП (80% всех случаев ДМПП; располагается в области *fossa ovalis*).
- Первичный ДМПП (15%; синонимы: частичный дефект АВ перегородки с коммуникацией на уровне предсердий, частичный АВ канал (АВК); обычно имеется поражение АВ клапанов, что приводит к регургитации различной степени тяжести (см. Раздел 4.3).
- Верхний дефект венозного синуса (5%; расположен вблизи места впадения верхней полой вены (ВПВ), ассоциируется с частичным или полным впадением правых легочных вен в ВПВ/ПП).
- Нижний дефект венозного синуса (<1%, расположен вблизи места впадения нижней полой вены (НПВ)).
- Отсутствие крыши коронарного синуса (<1%, полностью или частично отсутствует разделение с левым предсердием (ЛП)).

Ассоциированные поражения включают anomальный дренаж легочных вен, персистирующая левая ВПВ, стеноз клапана ЛА и пролапс митрального клапана. Внутривенные дефекты являются самыми частыми ассоциированными поражениями при anomалии Эбштейна (см. Раздел 4.9). Решения о лечении более сложны при последней ассоциации. Данный раздел посвящен изолированным ДМПП.

Объем шунтирования крови зависит от податливости ПЖ/ЛЖ, размеров дефекта и давления ЛП/ПП. Простой ДМПП приводит к сбросу крови слева-направо за счет более высокой растяжимости ПЖ по сравнению с ЛЖ (в целом, значимое шунтирование возникает при размере дефекта ≥ 10 мм), что ведет к перегрузке ПЖ объемом и увеличению кровенаполнения легочных сосудов. В случае уменьшения растяжимости ЛЖ или возникновении любого состояния, приводящего к повышению давления в ЛП (артериальная гипертензия (АГ), ИБС, кардиомиопатия, поражение АК или митрального клапанов), увеличивается сброс крови слева-направо. В результате ДМПП может стать гемодинамически более значимым с возрастом. Уменьшение растяжимости ПЖ (пульмональный стеноз (ПС), ЛАГ, другие заболевания ПЖ) или поражение ТК могут уменьшать объем шунтирования слева-направо и, в конечном итоге, приводить к развитию обратного сброса крови, что способствует появлению цианоза.

4.1.2. Клинические проявления и течение

В детстве у пациентов часто отсутствуют клинические проявления. У большинства больных симптомы обычно появляются до наступления четвертой декады жизни: снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка при нагрузках и сердцебиения (суправентрикулярные тахикардии), реже — инфекции легких и правожелудочковая СН. В целом, продолжительность жизни снижена, но выживаемость значительно лучше, чем предполагалось раньше [142]. Давление в ЛА может быть нормальным, но, как правило, оно увеличивается с возрастом. Тем не менее тяжелое легочно-сосудистое заболевание развивается очень редко (<5%); его появление требует, вероятно, дополнительных факторов, поскольку течение заболевания похоже на идиопатическую ЛАГ [48]. По мере увеличения возраста и нарастания ЛАГ чаще возникают тахикардии (ТП, ФП) [143]. Системные эмболии могут быть следствием парадоксальных эмболий (редко) или обусловлены ФП и ТП.

4.1.3. Диагностика

См. Раздел 3.3 относительно общих принципов.

Основные физикальные признаки включают фиксированное расщепление второго тона и систолический шум над ЛА. На ЭКГ часто выявляются неполная блокада правой ножки пучка Гиса и отклонение электрической оси вправо (при частичном дефекте АВ перегородки — блокада передне-верхнего разветвления левой ножки). При рентгенологическом исследовании грудной клетки увеличение легочного кровотока часто остается недиагностированным.

• ЭхоКГ является исследованием первой линии, обеспечивающим количественный анализ и постановку диагноза. Объемная перегрузка ПЖ, которая может быть первой находкой у пациентов с ранее недиагностированным ДМПП, является основным признаком и наилучшим образом характеризует гемодинамическую значимость дефекта (имеет преимущество перед соотношением шунтирования). Дефекты венозного синуса обычно требуют проведения чреспищеводной ЭхоКГ для точной диагностики (альтернативой является выполнение МРТ/КТ сердца, а при нижнем дефекте венозного синуса является предпочтительным методом исследования). Чреспищеводная ЭхоКГ также требуется для точной оценки вторичных дефектов перед процедурой закрытия, такая оценка требует определения размеров, изучения морфологии неповрежденной перегородки, состояния краев, исключения дополнительных anomалий и подтверждения нормальной анатомии легочных вен. 3D ЭхоКГ обеспечивает визуализацию морфологии ДМПП. Дополнительно требуется информация о давлении в ЛА и трикуспидальной регургитации (ТР).

• МРТ сердца требуется редко, однако этот метод позволяет оценить объемную перегрузку ПЖ, выявить нижний дефект венозного синуса, количественно определить соотношение легочного и системного кровотока (Qp:Qs) и оценить анатомию легочных вен (в качестве альтернативного метода можно использовать КТ сердца).

• Катетеризация сердца требуется в случае наличия признаков ЛГ (расчетное давление в ЛА >40 мм рт.ст. или при невозможности определения этого показателя) с целью оценки ЛСС.

• Пациентам с ЛАГ следует провести пробу с физической нагрузкой, чтобы исключить десатурацию.

4.1.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Показания к интервенционным вмешательствам суммированы в таблице “Рекомендации по вмешательствам при ДМПП (нативных и резидуальных)” и на рисунке 2.

Хирургическая тактика ассоциируется с низкой летальностью (<1% больных без значимой сопутствующей патологии) и хорошим отдаленным прогнозом при раннем выполнении вмешательства (в детском или подростковом возрасте) и в отсутствие ЛГ [144, 145]. Хотя оперативное лечение связано с очень низким риском даже у пожилых пациентов, необходимо учитывать наличие сопутствующих заболеваний, способных повлиять на операционный риск, и соотношение риск/польза.

Рекомендации по вмешательствам при ДМПП (нативных и резидуальных)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с признаками объемной перегрузки ПЖ ^c в отсутствие ЛАГ (нет признаков ЛГ по данным неинвазивных методов обследования или уровень ЛСС <3 ед. Вуда по данным инвазивного определения при наличии таких признаков) или поражения ЛЖ рекомендуется закрытие ДМПП вне зависимости от наличия симптомов [146, 147].	I	B
Закрытие дефекта с помощью окклюдера рекомендуется в качестве метода выбора при вторичном ДМПП в случае технической возможности.	I	C
У пожилых пациентов, которым невозможно выполнить закрытие дефекта с помощью окклюдера, рекомендуется тщательно взвесить хирургический риск и потенциальную пользу от закрытия ДМПП.	I	C
Пациентам с признаками повышения давления в ЛА по данным неинвазивных методов обследования требуется выполнить инвазивное определение ЛСС.	I	C
Пациентам с поражением ЛЖ рекомендуется выполнить инвазивное исследование с целью тщательной оценки необходимости устранения шунта слева-направо и потенциального негативного эффекта закрытия ДМПП на прогноз, вследствие повышения давления наполнения (закрытие, закрытие фенестрированной заплатой, отказ от вмешательства).	I	C

Пациентам с подозрением на парадоксальные эмболии (при исключении других причин) необходимость закрытия ДМПП должна быть обсуждена вне зависимости от его размера, при условии отсутствия ЛАГ и поражения ЛЖ.	Ila	C
Пациентам с показателем ЛСС 3-5 ед. Вуда необходимость закрытия ДМПП должна быть обсуждена при наличии значимого сброса крови слева-направо (Qp:Qs >1,5).	Ila	C
Пациентам с показателем ЛСС ≥5 ед. Вуда необходимость закрытия ДМПП с помощью фенестрированной заплаты после снижения ЛСС ниже 5 ед. Вуда на фоне таргетной терапии должна быть обсуждена при наличии значимого сброса крови слева-направо (Qp:Qs >1,5).	Ilb	C
Закрытие ДМПП не рекомендуется пациентам с синдромом Эйзенменгера, больным с ЛАГ и ЛСС ≥5 ед. Вуда на фоне таргетной терапии, а также пациентам с признаками десатурации на фоне физической нагрузки ^d .	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности; ^c — увеличение ПЖ с повышенным ударным объемом; ^d — нет убедительных данных относительно точного порогового значения, однако на основании клинического опыта это означает снижение сатурации кислородом артериальной крови <90%.

Сокращения: ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек.

Методом выбора при вторичном дефекте стало закрытие его с помощью окклюдера при наличии технической возможности и соответствующей морфологии (в т.ч. диаметр ≤38 мм и достаточный свободный край 5 мм за исключением направления в сторону аорты). Эти условия соблюдаются у ~80% пациентов. Хотя этот показатель не может равняться нулю, в нескольких недавно проведенных исследованиях сообщалось об отсутствии смертности. Серьезные осложнения наблюдались у ≤1% больных [148, 149]. Предсердные тахикардии, возникающие в раннем послеоперационном периоде, в большинстве случаев являются транзиторными. Эрозии стенки предсердий, передней створки митрального клапана или аорты, как и тромбоэмболические события, встречаются, по-видимому, крайне редко [150, 151]. Требуется проведение антитромботической терапии, по крайней мере, в течение 6 месяцев (минимальная доза аспирина — 75 мг в сут.). Потенциальная возможность возникновения нарушений ритма или нежелательных явлений в позднем периоде требует изучения. По данным исследований, в которых сравнивали хирургические и катетерные вмешательства, частота достижения положительного эффекта и уровень смертности одинаковы, однако заболеваемость была ниже, а длительность госпитализации — меньше при катетерных процедурах, хотя при них отмечена несколько большая частота повторных вмешательств [148, 152].

Наилучшие результаты достигаются при проведении процедуры в возрасте <25 лет [144, 145]. За-

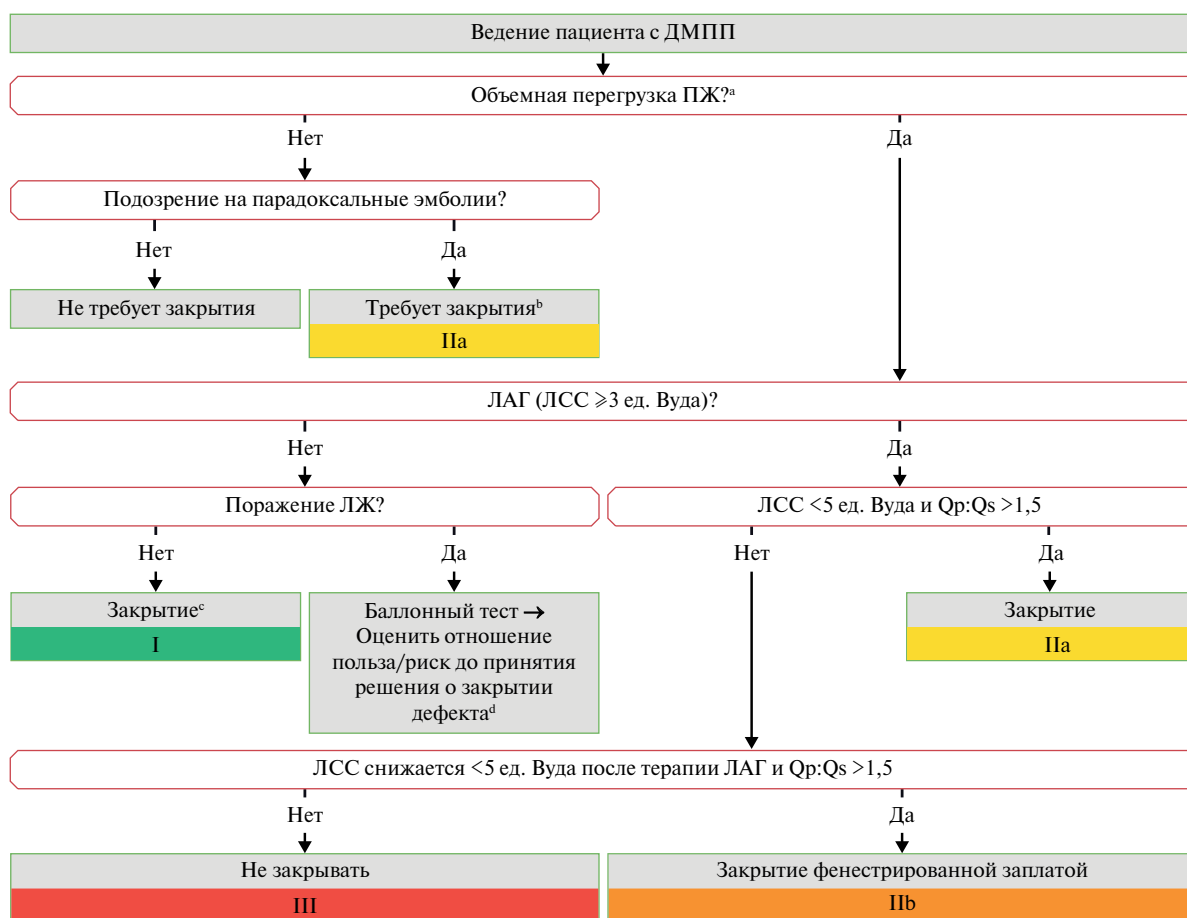


Рис. 2. Тактика ведения пациентов с ДМПП.

Примечание: ^a — увеличение ПЖ с повышением ударного объема; ^b — при условии отсутствия ЛАГ или патологии ЛЖ; ^c — у пожилых пациентов, которым невозможно выполнить закрытие дефекта с помощью окклюдера, необходимо тщательно оценить соотношение хирургического риска и потенциальной пользы от закрытия ДМПП; ^d — тщательно оценить пользу от устранения шунта слева-направо и потенциальный негативный эффект от закрытия ДМПП вследствие повышения давления наполнения (закрытие дефекта, закрытие фенестрированной заплатой, отказ от операции).

Сокращения: ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, Qp:Qs — соотношение легочного и системного кровотока.

крытие ДМПП после 40 лет, по-видимому, не влияет на частоту возникновения аритмий в ходе наблюдения [146, 153]. Однако положительный эффект в отношении заболеваемости достигается при закрытии дефекта в любом возрасте (толерантность к физической нагрузке, одышка, правожелудочковая СН), особенно когда имеется возможность выполнения эндоваскулярного вмешательства [146, 153].

У больных с нарушением функции ЛЖ (как систолической, так и диастолической) закрытие ДМПП может привести к ухудшению течения СН. Таких пациентов необходимо тщательно обследовать вплоть до проведения инвазивного обследования перед вмешательством (закрытие дефекта баллоном с последующей оценкой гемодинамики) для того, что определить тактику (полное закрытие дефекта, закрытие фенестрированной заплатой или отказ от операции), с учетом того, что повышение давления наполнения

на фоне закрытия ДМПП может ухудшить клиническое течение и прогноз [154].

Пациенты с ЛГ нуждаются в особенно тщательном обследовании. Необходимо определить ЛСС. Продemonстрировано, что при ЛСС < 5 ед. Вуда закрытие ДМПП является безопасным и ассоциируется с уменьшением ЛАГ и улучшением клинического течения [60, 153, 155]. Однако даже внутри этой группы пациентов степень улучшения становится меньше по мере возрастания ЛСС. У пациентов с ЛСС ≥ 5 ед. Вуда вероятность улучшения минимальна [60], при этом полное закрытие ДМПП может даже ухудшить прогноз [48, 156]. При принятии решения о закрытии ДМПП у пациентов с уровнем ЛСС ≥ 5 ед. Вуда не рекомендуется выполнять пробу на вазореактивность. Представляется более безопасным начать терапию ЛАГ, провести повторную оценку гемодинамических параметров в ходе наблюдения за

пациентом и принять решение о целесообразности закрытия дефекта фенестрированной заплатой только при снижении ЛСС <5 ед. Вуда при наличии значимого шунта слева-направо. Если эти условия не соблюдены, закрытия дефекта следует избегать.

У пациентов с ТП/ФП следует принять решение о целесообразности крио- или радиочастотной абляции (модифицированной операции “лабиринт”) во время операции. Закрытие дефекта может ограничить доступ к ЛП при более позднем выполнении электрофизиологического вмешательства.

У пожилых пациентов, которым невозможно выполнить вмешательство с использованием окклюдера, следует провести индивидуальную оценку хирургического риска, обусловленного наличием сопутствующих заболеваний, и взвесить соотношение “польза-риск” при решении вопроса о закрытии ДМПП.

4.1.5. Специфические аспекты изолированного аномального дренажа легочных вен

Аномальный дренаж легочных вен может встречаться не только в сочетании с ДМПП (обычно при дефектах венозного синуса), но также может быть изолированным. Это приводит к объемной перегрузке правых отделов сердца, при этом физиологические эффекты аналогичны возникающим при ДМПП, однако при изолированном пороке отсутствует возможность возникновения шунта справа-налево, и величина сброса слева-направо не возрастает при развитии приобретенных заболеваний левых камер. Чаще всего встречается впадение правой верхней легочной вены высоко в ВПВ. Другие формы аномального дренажа включают впадение правой легочной вены (вен) в НПВ (синдром “ятагана”, который может ассоциироваться с секвестрацией нижней доли правого легкого), левой верхней легочной вены (вен) в левую безымянную вену и правой верхней легочной вены (вен) в ВПВ. Отдаленные последствия аномального дренажа легочных вен обусловлены объемной перегрузкой правых камер сердца и аналогичны изменениям, выявляемым при ДМПП.

Хирургическая коррекция может оказаться сложной задачей, поскольку низкоскоростной венозный кровоток увеличивает риск тромбоза вен, подвергнутых вмешательству, особенно при синдроме ятагана, такую операцию должен выполнять исключительно специалист в области хирургического лечения ВПС.

Показания к хирургическому лечению соответствуют рекомендациям для закрытия ДМПП, но техническая возможность выполнения коррекции и риск операции должны быть сопоставлены с её потенциальной пользой. Необычно, чтобы аномальный дренаж легочных вен только одной доли легкого приводил к значимой объемной перегрузке, чтобы быть показанием к хирургической коррекции.

4.1.6. Рекомендации по наблюдению за пациентами

Последующее наблюдение должно включать оценку резидуального шунта, размеров и функции ПЖ, ТР и давление в ЛА по данным ЭхоКГ, а также нарушения ритма по данным анамнеза, ЭКГ и только при наличии показаний — холтеровского мониторирования. Пациенты, которым оперативное вмешательство было выполнено в возрасте <25 лет и у которых отсутствуют последствия или резидуальные изменения (нет резидуального шунта, нормальное давление в ЛА, нормальный ПЖ, отсутствуют нарушения ритма), не нуждаются в регулярном наблюдении. Однако пациенты и их лечащие врачи должны быть информированы о возможном возникновении тахикардий в позднем периоде.

Пациенты с резидуальными шунтами, повышенным давлением в ЛА и нарушениями ритма (до или после оперативного вмешательства), а также лица, которым операция была выполнена во взрослом возрасте (особенно >40 лет), должны наблюдаться регулярно, в т.ч. в центрах, специализирующихся на лечении взрослых пациентов с ВПС (периодичность зависит от сложности и тяжести резидуальных проблем). После чрескожного закрытия дефекта целесообразно регулярное наблюдение в течение первых 2 лет, а затем, в зависимости от результатов вмешательства, каждые 3–5 лет.

Поздними послеоперационными аритмиями, после операции выполненной в возрасте <40 лет наиболее часто являются ПРТ или ТП, которые могут успешно лечиться с помощью радиочастотной или криоабляции. В отсутствие оперативного лечения или в случае вмешательства в возрасте >40 лет чаще всего встречается ФП. У пациентов, которым закрытие дефекта было выполнено в возрасте >40 лет, распространенность предсердных аритмий до 40–60%. Доступ к ЛП может быть ограничен после закрытия дефекта устройством.

Стеноз ВПВ может возникнуть после коррекции дефекта венозного синуса, как и стенозы перенаправленных легочных вен.

4.1.7. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: нет ограничений у бессимптомных пациентов до или после вмешательства в отсутствие ЛГ, значимых нарушений ритма или дисфункции ПЖ; ограничение до занятий развлекательными видами спорта низкой интенсивности у пациентов с ЛАГ (см. Раздел 3.5.5).

- Беременность: низкий риск у пациентов без ЛГ, хотя возможно увеличение риска парадоксальных эмболий. Пациентам с прекапиллярной ЛГ беременность не рекомендуется (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована в течение 6 мес. после закрытия дефекта устройством (см. Раздел 3.4.6).

4.2. Дефект межжелудочковой перегородки

4.2.1. Введение и общие положения

ДМЖП чаще всего диагностируется и при наличии показаний, лечится до совершеннолетия. В детстве часто наблюдается спонтанное закрытие дефекта. Возможны несколько вариантов расположения дефекта в межжелудочковой перегородке, эти варианты можно разделить на четыре группы в зависимости от локализации в ПЖ (номенклатуры могут различаться, поэтому добавлены синонимы) [157]:

- Перимембранозный/парамембранозный/субаортальный/коновентрикулярный (самый частый вариант, составляет ~80% ДМЖП; локализуется в мембранозной части перегородки с возможным распространением на приточный, трабекулярный и отточный отделы перегородки; прилегает к АК и ТК; так называемые аневризмы мембранозной части перегородки, т.е. ткани септальной створки ТК часто встречаются и могут привести к полному или частичному закрытию).

- Мышечный/трабекулярный (до 15-20%; полностью окружен мышечной тканью; могут быть расположены в разных отделах, нередко множественные; особенно часто встречается спонтанное закрытие).

- Отточный (со смещением отточной части межжелудочковой перегородки или без него/надгребневый/субартериальный/субпульмональный/инфундибулярный/конусный, двукоммитированный околоартериальный (~5%; локализуется ниже полулунных клапанов в конусной или отточной части перегородки; может быть связан с прогрессирующей аортальной регургитацией (АР) вследствие пролапса правой аортальной створки и аневризмы синуса Вальсальвы).

- Приточный/АВ-канал/АВК (приточная часть межжелудочковой перегородки непосредственно ниже клапанного аппарата АВ клапанов; ассоциирован с общим АВ клапаном; может быть ассоциирован со смещением АВ перегородки и “сядущим верхом” ТК; обычно встречается при синдроме Дауна).

Часто имеется одиночный дефект, но могут встречаться и множественные. ДМЖП также является частым компонентом сложных аномалий, таких как ТФ, транспозиция магистральных артерий (ТМА) и корригированной ТМА. Спонтанное закрытие происходит, главным образом, в детстве и редко бывает при отточных дефектах [158].

Направление и степень шунтирования крови определяется ЛСС и системным сосудистым сопротивлением, размерами дефекта, систолической и диастолической функциями ЛЖ/ПЖ, а также наличием обструкции выносящего тракта правого желудочка (ВТПЖ) и обструкции выносящего тракта левого желудочка (ВТЛЖ).

4.2.2. Клинические проявления и естественное течение

Типичные клинические проявления у взрослых включают:

- ДМЖП, оперированный в детском возрасте, без резидуального ДМЖП и без ЛГ.

- ДМЖП, оперированный в детском возрасте, с резидуальным ДМЖП. Размер резидуального шунта определяет степень объемной перегрузки ЛЖ и развитие ЛГ.

- Малый ДМЖП с незначительным шунтом слева-направо без объемной перегрузки ЛЖ и без ЛГ (рестриктивный ДМЖП), для закрытия которого не было показаний в детском возрасте.

- ДМЖП с шунтированием крови слева-направо, с ЛГ (различных степеней) и различной степенью объемной перегрузки ЛЖ (редко).

- ДМЖП с шунтированием крови справа-налево (синдром Эйзенменгера): большой нерестриктивный ДМЖП с исходно большим шунтированием слева-направо и развитием тяжелой ЛГ, приводящей к обратному шунтированию (цианоз; см. Разделы 3.4.3 и 3.4.8).

У подавляющего большинства пациентов с ДМЖП, которые были полностью закрыты в детском возрасте (спонтанно или хирургически), а также у пациентов с небольшими ДМЖП, которых либо никогда не оперировали, либо у которых имеется резидуальный дефект после хирургической коррекции без перегрузки ЛЖ по данным ЭхоКГ, как правило, отсутствуют клинические проявления и им не требуется оперативное лечение в будущем [159]. Однако у не установленного числа пациентов с небольшими резидуальными ДМЖП в отдаленном периоде возникают проблемы [160]. Выживаемость в течение 40 лет после закрытия, по-видимому, остается несколько меньшей, чем в общей популяции [161].

С возрастом могут возникнуть несколько проблем:

- С течением времени может возникнуть двухкамерный ПЖ, чаще всего при перимембранозном дефекте, что, вероятно, является следствием повреждения эндотелия ПЖ высокоскоростной струей сброса крови через ДМЖП.

- В случае отточного (надгребневого) ДМЖП (реже — перимембранозного) имеется риск пролапса правой коронарной (или некоронарной) створки АК, что ведет к прогрессирующей АР и формированию аневризмы синуса Вальсальвы.

- Возможно появление аритмий, хотя они возникают реже, чем при других формах ВПС [162].

- Полная поперечная блокада — редкость в настоящее время — не редкость в ранние годы развития кардиохирургии, так что она может иметь место, особенно у пациентов старшего возраста. Таким больным обычно требуется пожизненная кардиостимуляция.

- Поздняя дисфункция ЛЖ и СН.
- Эндокардит.

4.2.3. Диагностика

В Разделе 3.3 описаны общие принципы.

Типичные признаки включают голосистолический шум в третьем и четвертом межреберьях слева, также можно ощутить прекордиальное дрожание.

• ЭхоКГ является ключевым диагностическим методом, который обычно обеспечивает постановку диагноза и оценку тяжести заболевания. Основными параметрами являются локализация, количество и размеры дефектов, выраженность объемной перегрузки ЛЖ и расчетное давление в ЛА. Необходимо оценить наличие АР в результате пролапса правой или некоронарной створки, особенно в случае оточного (надгребневого) и высокого перимембранозного ДМЖП. Необходимо исключить двухкамерный ПЖ и аневризму синуса Вальсальвы.

• Если информации, полученной при ЭхоКГ, недостаточно, альтернативой может быть МРТ сердца, особенно для оценки объемной перегрузки ЛЖ и количественной оценки шунта.

• Катетеризация полостей сердца требуется в случае наличия признаков повышения давления в ЛА по данным неинвазивных методов исследования (расчетное систолическое давление в ЛА >40 мм рт.ст. или наличие не прямых признаков, когда определить давление в ЛА невозможно) для оценки ЛСС.

• Пациентам с ЛАГ следует выполнить пробу с физической нагрузкой для исключения десатурации.

4.2.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Показания к инвазивному лечению суммированы в таблице “Рекомендации по вмешательству при ДМЖП (нативным и резидуальным)” и на рисунке 3.

Хирургическое закрытие может быть выполнено с низким уровнем оперативной летальности (1-2%) и хорошими отдаленными результатами [163]. Альтернативой стало транскатетерное закрытие, особенно при резидуальных ДМЖП, ДМЖП, которые труднодоступны для хирургического закрытия, а также при мышечных ДМЖП, которые локализируются в центральной части межжелудочковой перегородки. Продемонстрирована также возможность транскатетерных вмешательств при перимембранозных ДМЖП. Не установлено, имеются ли у взрослых пациентов, которым выполняется инвазивное закрытие перимембранозного ДМЖП, риски развития полной АВ блокады и захвата ткани ТК с развитием ТР, а также риск АР, наблюдавшейся у детей.

Количество пациентов, которым можно выполнить закрытие ДМЖП во взрослом возрасте, невелико. У большинства больных имеются либо небольшие ДМЖП с незначительным шунтированием кро-

ви, или уже развившаяся ЛГ. Последний параметр должен быть оценен особенно тщательно. У пациентов с закрытым дефектом и сохраняющейся стойкой/прогрессирующей ЛАГ, по-видимому, особенно неблагоприятный прогноз [48].

Рекомендации по проведению вмешательства при ДМЖП (нативном и резидуальном)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с признаками объемной перегрузки ЛЖ ^c в отсутствие ЛАГ (нет признаков ЛАГ по данным неинвазивных методов обследования или ЛСС <3 ед. Вуда при инвазивной оценке) рекомендуется закрытие ДМЖП вне зависимости от наличия симптомов.	I	C
У пациентов без значимого шунтирования крови слева-направо, но с наличием повторных эпизодов ИЭ в анамнезе должна быть обсуждена возможность закрытия ДМЖП.	IIa	C
У пациентов с пролапсом створки аортального клапана, ассоциированным с ДМЖП, приводящим к прогрессирующей АР, должна быть обсуждена возможность закрытия ДМЖП.	IIa	C
У пациентов, с ЛАГ и ЛСС 3-5 ед. Вуда, должна быть обсуждена возможность закрытия ДМЖП, если у них сохраняется значимый сброс крови слева-направо (Qp:Qs >1,5).	IIa	C
Пациентам, у которых развилась ЛАГ с ЛСС >5 ед. Вуда, закрытие ДМЖП может быть рассмотрено, если у них сохраняется значимый сброс крови слева-направо (Qp:Qs >1,5), однако требуется индивидуализированный подход к принятию решения в экспертных центрах.	IIb	C
Закрытие ДМЖП не рекомендуется пациентам с синдромом Эйзенменгера и больным с тяжелой ЛАГ (ЛСС >5 ед. Вуда), у которых выявляется десатурация на фоне физической нагрузки ^d .	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — увеличение ЛЖ с повышением ударного объема; ^d — нет достаточного количества данных, устанавливающих точное пороговое значение, однако, согласно клиническому опыту, этот показатель составляет снижение сатурации кислородом артериальной крови <90%.

Сокращения: АР — аортальная регургитация, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, Qp:Qs — соотношение легочного и системного кровотока.

4.2.5. Наблюдение

С помощью ЭхоКГ следует исключать (или оценивать при наличии) развитие АР или ТР, степень (резидуального) шунта, дисфункцию ЛЖ, повышение давления в ЛА и формирование двухкамерного ПЖ.

Внимания требует возможное возникновение полной АВ блокады (пациенты, у которых после закрытия ДМЖП развиваются бифасцикулярная блокада или транзиторная трифасцикулярная блокада, имеют повышенный риск развития в отдаленном периоде полной поперечной блокады).

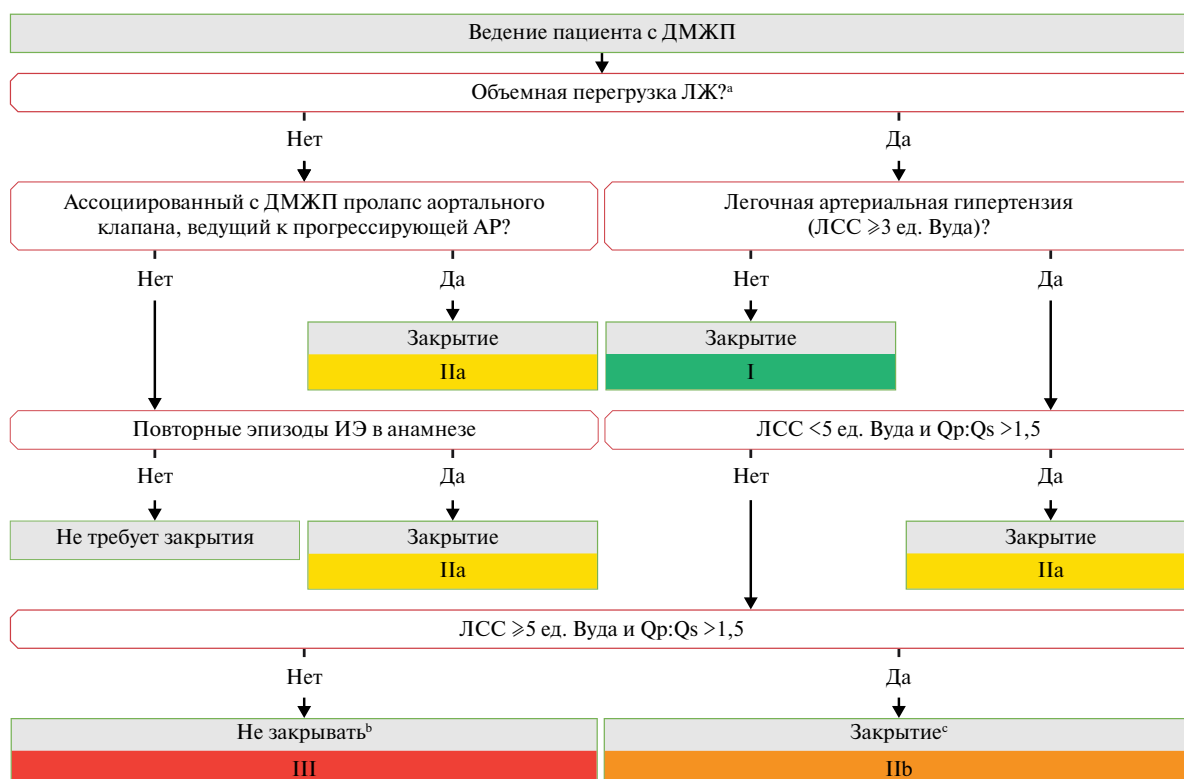


Рис. 3. Тактика ведения пациентов с ДМЖП.

Примечание: ^a — увеличение ЛЖ с повышением ударного объема; ^b — включая всех пациентов с десатурацией в покое (синдром Эйзенменгера) или при физической нагрузке; ^c — принятие индивидуализированного решения в экспертных центрах.

Сокращения: АР — аортальная регургитация, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ИЭ — инфекционный эндокардит, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, Qp:Qs — соотношение легочного и системного кровотока.

Пациенты, у которых размер резидуального ДМЖП больше минимального, а также имеющие гемодинамические нарушения (дисфункцию ЛЖ или ЛАГ) должны наблюдаться ежегодно, в т.ч. в специализированных по лечению взрослых с ВПС центрах. Для пациентов с маленьким ДМЖП (нативным или резидуальным, с нормальной функцией ЛЖ, нормальным давлением в ЛА и не имеющих симптомов) и не имеющих других нарушений, оправданы 3-5-летние интервалы. После транскатетерной процедуры закрытия дефекта рациональным является регулярное наблюдение в течение первых двух лет, а затем, в зависимости от достигнутых результатов, — каждые 2-5 лет. После хирургической коррекции при отсутствии резидуального дефекта разумными представляются 5-летние интервалы наблюдений.

4.2.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациенты после закрытия ДМЖП не требуют ограничений, как и больные с маленькими ДМЖП без ЛГ, значимых нарушений ритма и дисфункции ЛЖ. Пациенты с ЛАГ должны ограничивать свои нагрузки до занятий развлекательными видами спорта низкой интенсивности (см. Раздел 3.5.5).

- Беременность: пациентам с прекапиллярной ЛГ (ЛАГ) беременность не рекомендована. Для больных с бессимптомным течением заболевания, нормальной функцией ЛЖ и отсутствием ЛАГ риск низкий (см. Раздел 3.5.7).
- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.3. Открытый атриовентрикулярный канал

4.3.1. Введение и общие положения

Открытый АВК (АВ канал, дефект АВ перегородки, дефект предсердно-желудочковой перегородки или дефект эндокардиальных подушечек) характеризуется наличием общего АВ соединения. При неполной форме АВК обычно имеется дефект только на уровне предсердий (первичный ДМПП) или, в редких случаях, только на уровне желудочков. Передняя и задняя створки срастаются по центру, что ведет к формированию отдельных право- и левостороннего отверстий. При полной форме АВК сращение по центру отсутствует, и имеется только одно общее отверстие. Полная форма АВК характеризуется наличием центрального септального дефекта в месте соединения всех камер сердца, который распространяется как на межпредсердную, так и на межжелудочковую пере-

городку (приточный нерестриктивный ДМЖП). АВ узел расположен позади и ниже коронарного синуса. Пучок Гиса и его левая ножка смещены кзади. Это объясняет аномальную последовательность активации желудочков (удлинение времени АВ проведения и отклонение электрической оси влево), что важно учитывать во время проведения электрофизиологического исследования (ЭФИ) и катетерной абляции.

В большинстве случаев полная форма АВК встречается у больных с синдромом Дауна (>75%), а большая часть неполных форм АВК имеют место у пациентов без синдрома Дауна (>90%). АВК может сочетаться с ТФ и другими сложными ВПС. АВК с неравным расположением общего АВ клапана над желудочками сопровождается различной степенью гипоплазии желудочков (несбалансированная форма АВК). Нижеприведенные рекомендации относятся к сбалансированной форме АВК.

4.3.2. Клинические проявления и естественное течение

Клинические проявления зависят от наличия и размеров ДМПП и ДМЖП, а также состоятельности левостороннего АВ клапана. Симптомы не специфичны для АВК, они являются следствием внутрисердечного шунтирования крови (слева-направо, справа-налево или двунаправленно), ЛГ, регургитации на АВ клапанах, дисфункции желудочков или наличия обструкции ВТЛЖ. Возможно наличие сниженной толерантности к физическим нагрузкам, одышки, нарушений ритма и цианоза. Обструкция ВТЛЖ (подклапанная), может присутствовать исходно или развивается с течением времени. В отдаленном периоде может возникнуть полная АВ блокада.

История неоперированной полной формы АВК — это история развития синдрома Эйзенменгера, за исключением случаев с очень маленьким ДМЖП (см. Разделы 3.4.3 и 3.4.8).

Некорригированные первичные ДМПП и неполная форма АВК нередко встречаются у взрослых. Клинические проявления являются следствием шунтирования крови слева-направо на уровне предсердий (см. Раздел 4.1) и/или регургитации на левом АВ клапане (расщепление створки). Порок у пациентов может долго быть бессимптомным, но его симптоматика имеет тенденцию нарастать с возрастом, у большинства пациентов клинические симптомы проявляются к 40 годам.

4.3.3. Диагностика

Общие принципы см. в Разделе 3.3.

Клинические проявления зависят от конкретного варианта (см. Разделы 4.3.1 и 4.3.2).

• Ключевым диагностическим методом является ЭхоКГ. Она дает возможность оценить каждый анатомический компонент АВК, АВ клапаны и их со-

единение, тяжесть и конкретный субстрат клапанной регургитации, степень и направление внутрисердечных шунтов, функцию ЛЖ и ПЖ, ЛАГ, а также выявить/исключить наличие обструкции ВТЛЖ.

• МРТ сердца показана в случаях, когда требуется дополнительная количественная оценка объемов и функции желудочков, клапанной регургитации или шунтирования крови для принятия решения о тактике ведения.

• Катетеризация полостей сердца требуется при наличии признаков повышения ЛАД по данным неинвазивных методов обследования (расчетное ЛАД >40 мм рт.ст. или по непрямым признакам, когда ЛАД определить невозможно) для оценки ЛСС.

• Проба с физической нагрузкой показана пациентам с ЛАГ с целью исключения снижения сатурации.

4.3.4. Хирургические/катетерные вмешательства

Катетерное закрытие АВК невозможно, поэтому выполняется только хирургическое вмешательство (закрытие дефектов, пластика клапанов). У пациентов с резидуальными межпредсердными или межжелудочковыми дефектами, наличие в камерах сердца электродов для эндокардиальной стимуляции имеется риск развития парадоксальных эмболий. Это необходимо учитывать, при наличии показаний к электрокардиостимуляции. В данной ситуации, предпочтительнее проведение эпикардиальной стимуляции. Во всех случаях коррекции АВК с пластикой дефектов и АВ клапанов рекомендуется выполнение вмешательств в центрах экспертного уровня, специализирующихся на лечении ВПС.

Рекомендации по проведению вмешательств при открытом АВК

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Полная форма АВК		
Хирургическая коррекция не рекомендована пациентам с синдромом Эйзенменгера и пациентам в ЛАГ (ЛСС ≥5 ед. Вуда), у которых выявляется снижение сатурации на фоне физической нагрузки ^c . См. также рекомендации по проведению вмешательств при ДМЖП (Раздел 4.2).	III	C
Неполная форма АВК (первичный ДМПП)		
Хирургическое закрытие рекомендовано пациентам со значительной объемной перегрузкой ПЖ, вмешательство должно выполняться исключительно хирургом специализирующимся на лечении ВПС.	I	C
Для более подробной информации см. рекомендации по проведению вмешательств при ДМПП (Раздел 4.1).		
Регургитация на АВ клапане		
Хирургическое вмешательство, предпочтительно пластика АВ клапана, рекомендовано симптомным пациентам с умеренной и тяжелой степенью регургитации, вмешательство должно быть выполняться исключительно хирургом специализирующимся на лечении ВПС.	I	C

Бессимптомным пациентам с тяжелой регургитацией на левостороннем АВ клапане хирургическое вмешательство рекомендовано, когда КСД ЛЖ ≥ 45 мм ^d и/или ФВ ЛЖ $\leq 60\%$, при условии отсутствия других причин дисфункции ЛЖ.	I	C
Бессимптомным пациентам с тяжелой регургитацией на левостороннем АВ клапане и сохраненной функцией ЛЖ (КДД ЛЖ < 45 мм ^d и/или ФВ ЛЖ $> 60\%$), с высокой вероятностью успешной пластики клапана и низким хирургическим риском должна быть обсуждена возможность вмешательства при наличии фибрилляции предсердий или уровне систолического ЛАГ > 50 мм рт.ст.	IIa	C
Обструкция выносящего тракта ЛЖ		
См. рекомендации по проведению вмешательств при субаортальном стенозе (Раздел 4.5.3).		

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — нет достаточного количества данных, устанавливающих точное пороговое значение, однако согласно клиническому опыту, этот показатель составляет снижение сатурации кислородом артериальной крови $< 90\%$; ^d — пороговые значения установлены для взрослых пациентов среднего роста и могут потребовать адаптации для пациентов с необычно маленьким или большим ростом.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — атриовентрикулярный канал, ВПС — врожденные пороки сердца, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, КДД — конечный диастолический диаметр, КСД — конечный систолический диаметр, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса.

4.3.5. Наблюдение

Всем пациентам с АВК, как скорректированным, так и нескорректированным, рекомендовано пожизненное регулярное наблюдение, в специализированных центрах. Особое внимание следует уделять случаям с резидуальными шунтами, нарушениями функции АВ клапанов, наличием дилатации и дисфункции ПЖ и ЛЖ, повышению ЛАД, наличию обструкции ВТЛЖ и нарушений ритма [164]. Кратность амбулаторных визитов зависит от наличия и выраженности резидуальных нарушений. Пациент после хирургической коррекции АВК без существенных резидуальных изменений может наблюдаться каждые 2–3 года. В случае наличия резидуальных изменений интервалы должны быть короче.

Показания к повторным операциям по поводу резидуальных нарушений аналогичны показаниями к первичным вмешательствам. У ранее оперированных пациентов наиболее частой проблемой является регургитация на левостороннем АВ клапане [165, 166]. Следует подчеркнуть, что эти клапаны отличаются от митральных клапанов, и вмешательства на них значительно сложнее. Клинически значимые стенозы левых АВ клапанов (что чаще всего развивающиеся в результате предшествующих вмешательств) нуждаются в хирургической коррекции.

4.3.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: большинству пациентов с неосложненными скорректированными АВК не требуется ограничений физической активности. Однако у многих из них при проведении объективной оценки выявляются признаки сниженной толерантности к физическим нагрузкам. Пациентам со значимыми резидуальными проблемами требуются индивидуальные рекомендации (см. Раздел 3.5.5).

- Беременность: хорошо переносится пациентами с полной коррекцией порока при отсутствии значимых резидуальных изменений. У пациентов с нескорректированной неполной формой АВК имеется риск парадоксальных эмболий. Пациентам с прекапиллярной ЛГ беременность противопоказана. Как правило пациенты с резидуальной регургитацией на левом АВ клапане, не имеющие показаний к хирургическому лечению, переносят беременность относительно хорошо, хотя возможно появление нарушений ритма и увеличение регургитации [167] (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.4. Открытый артериальный проток

4.4.1. Введение и общие положения

ОАП представляет собой сохраняющееся сообщение между проксимальным отделом левой ЛА и нисходящей аортой сразу после отхождения от нее левой подключичной артерии. Он может сочетаться с различными ВПС, однако у взрослых обычно представляет собой изолированный дефект.

ОАП первоначально приводит к шунтированию крови слева-направо и объемной перегрузке ЛЖ и ЛП. При умеренном и большом ОАП происходит повышение давления в ЛА. У взрослых пациентов с умеренным ОАП могут доминировать как объемная перегрузка ЛЖ, так и ЛАГ. У взрослых пациентов с большим ОАП, как правило, развивается синдром Эйзенменгера.

4.4.2. Клинические проявления и естественное течение

Клинические проявления у взрослых с ОАП включают:

- Малый проток без объемной перегрузки ЛЖ (нормальный ЛЖ) и нормальным давлением в ЛА (обычно бессимптомное течение).

- Умеренный ОАП с преобладающей перегрузкой ЛЖ: большой ЛЖ с нормальной или сниженной функцией (возможно наличие левожелудочковой СН).

- Умеренный ОАП с преобладающим давлением в ЛА: перегрузка давлением ПЖ (возможно наличие правожелудочковой СН).

• Большой ОАП: синдром Эйзенменгера с различной степенью гипоксемии и цианоза (цианоз нижних конечностей, иногда левой руки); см. Раздел 3.4.3 и 3.4.8.

Очень редким осложнением является формирование аневризмы протока.

4.4.3. Диагностика

Общие принципы приведены в Разделе 3.3.

Специфические клинические признаки включают непрерывный шум, который исчезает при развитии синдрома Эйзенменгера (для дифференциальной диагностики цианоза см. Раздел 4.4.2; необходимо оценивать сатурацию кислорода на верхних и нижних конечностях).

• ЭхоКГ является ключевым диагностическим методом, который позволяет установить диагноз (могут быть сложности у пациентов с синдромом Эйзенменгера), степень объемной перегрузки ЛЖ, давление в ЛА, размер ЛА и изменения правых камер сердца.

• МРТ сердца показана в случаях, когда требуется дополнительная количественная оценка объемов ЛЖ и шунта (Qp:Qs).

• МРТ/КТ сердца при необходимости помогает оценить анатомию.

• Катетеризация полостей сердца требуется при наличии признаков повышения ЛАД по данным неинвазивных методов обследования (расчетное ЛАД >40 мм рт.ст. или по косвенным признакам, когда ЛАД определить невозможно) для оценки ЛСС. Оценка легочного кровотока в этих условиях является сложной задачей. Измерение сатурации кислорода в левой и правой ЛА является обязательным.

• Проба с физической нагрузкой показана пациентам с ЛАГ с целью исключения снижения сатурации на нижних конечностях.

4.4.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Показания к вмешательству суммированы в таблице “Рекомендации по проведению вмешательства у пациентов с ОАП” и на рисунке 4.

Рекомендации по проведению вмешательства при ОАП

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с признаками объемной перегрузки ЛЖ ^c и без ЛАГ (нет признаков ЛАГ по данным неинвазивных методов обследования или при наличии ее признаков, инвазивная оценка ЛСС <3 ед. Вуда) рекомендуется закрытие ОАП вне зависимости от наличия симптомов.	I	C
Чрескожное закрытие, при наличии технических возможностей, рекомендуется в качестве метода выбора.	I	C

У пациентов, с ЛАГ и ЛСС 3-5 ед. Вуда, должна быть обсуждена возможность закрытия ОАП, если у них сохраняется значимый сброс крови слева-направо (Qp:Qs >1,5).	IIa	C
Пациентам, у которых развилась ЛАГ с ЛСС ≥5 ед. Вуда, закрытие ОАП может быть рассмотрено, если у них сохраняется значимый сброс крови слева-направо (Qp:Qs >1,5), однако требуется индивидуализированный подход к принятию решения в экспертных центрах.	IIb	C
Закрытие ОАП не рекомендуется пациентам с синдромом Эйзенменгера и больным со снижением сатурации в нижних конечностях при физической нагрузке ^d .	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — увеличение ЛЖ с повышением ударного объема; ^d — нет достаточного количества данных, устанавливающих точное пороговое значение, однако, согласно клиническому опыту, этот показатель составляет снижение сатурации кислорода артериальной крови <90%.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОАП — открытый артериальный проток, Qp:Qs — соотношение легочного и системного кровотока.

У взрослых пациентов кальцификация ОАП может стать проблемой при хирургическом закрытии. Чрескожное закрытие является методом выбора, даже если пациенту показана открытая операция по поводу других сопутствующих поражений сердца, и может быть успешно выполнена у большинства взрослых пациентов с очень низкой частотой осложнений [168-170]. Хирургическая операция является резервной опцией для редких пациентов со слишком большим для закрытия устройством протоком или при наличии анатомических особенностей, таких, как формирование аневризмы.

4.4.5. Наблюдение

ЭхоКГ должно включать оценку размеров и функции ЛЖ, давления в ЛА, остаточного шунта и ассоциированных дефектов.

При отсутствии резидуальных шунтов, нормальном ЛЖ и нормальном давлении в ЛА через 6 мес. не требуется регулярное наблюдение.

Пациенты с дисфункцией ЛЖ и резидуальной ЛАГ должны наблюдаться с интервалами в 1-3 года в зависимости от тяжести, включая осмотры в специализированных для взрослых с ВПС центрах.

4.4.6. Дополнительные положения

• Физические нагрузки/занятия спортом: ограничения не требуются бессимптомным пациентам после коррекции при отсутствии ЛГ; при ЛАГ необходимо ограничение до занятий спортом низкой интенсивности.

• Беременность: нет существенного увеличения риска у пациентов без ЛГ. Пациентам с прекапиллярной ЛГ беременность противопоказана (см. Раздел 3.5.7).

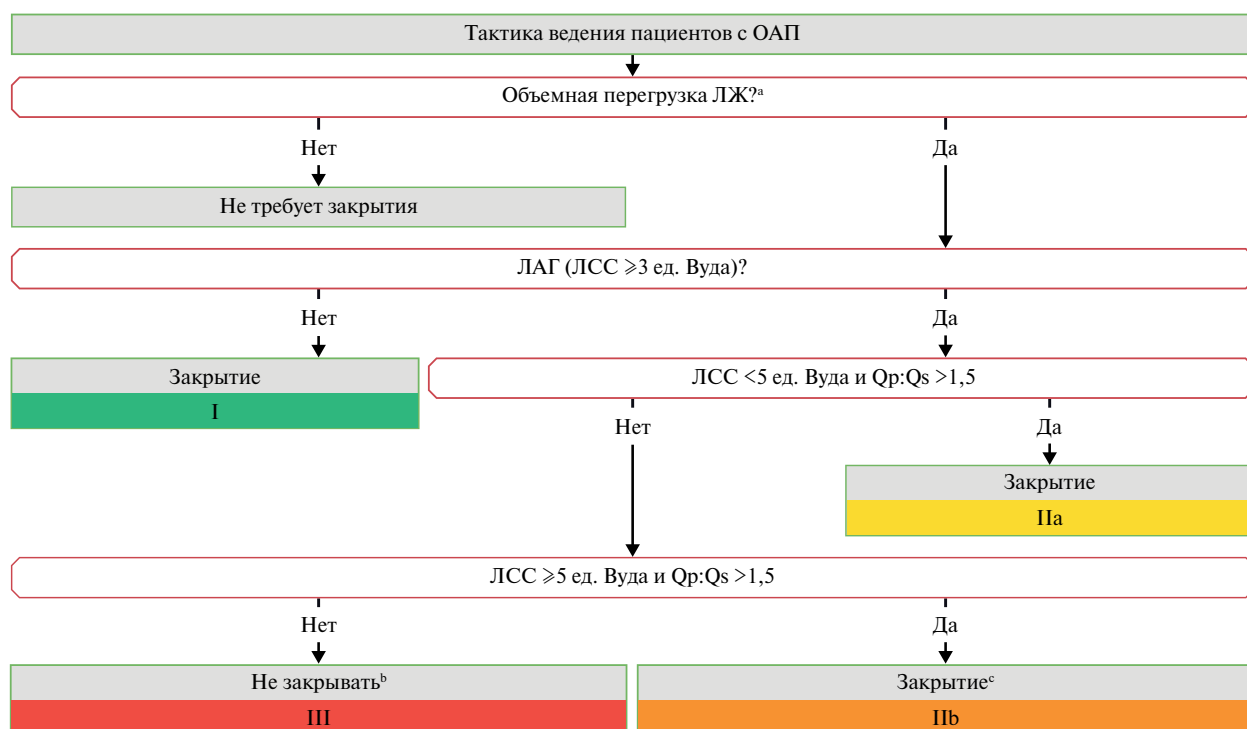


Рис. 4. Тактика ведения пациентов с ОАП.

Примечание: ^a — увеличение ЛЖ с повышением ударного объема; ^b — включая всех пациентов с десатурацией нижних конечностей в покое (физиология Эйзенменгера) или при физической нагрузке; ^c — принятие индивидуализированного решения в экспертных центрах.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОАП — открытый артериальный проток, Qp:Qs — соотношение легочного и системного кровотока.

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.5. Обструкция выносящего тракта левого желудочка

4.5.1. Клапанный АС

4.5.1.1. Введение и общие положения

Наиболее частой причиной врожденного аортального стеноза (АС) является бicuspidальный АК. У до 80% пациентов с двухстворчатым АК будет развиваться расширение восходящей аорты, это обсуждается в Разделе 4.7.2. Принципы ведения АР, связанной с бicuspidальным АК, обсуждаются в Рекомендациях ЕОК 2017г по ведению пациентов с клапанными пороками сердца [25].

4.5.1.2. Клинические проявления и естественное течение

Часто пациенты остаются бессимптомными в течение многих лет. Прогрессирование стеноза варьирует и зависит от исходной тяжести, степени кальцификации, возраста и факторов риска атеросклероза. При двухстворчатом АК прогрессирование происходит быстрее у пациентов с большей эксцентричностью линии закрытия и ее переднезадней ориентацией.

Прогноз благоприятный, и внезапная смерть возникает редко у бессимптомных пациентов с хорошей

переносимостью физических нагрузок, даже в случае тяжелого стеноза [171].

При появлении симптомов (стенокардия, одышка или синкопальные состояния) прогноз быстро ухудшается. У пациентов с двухстворчатым АК смертность составляет 0,3% пациенто-лет наблюдения, частота диссекции аорты — 0,03% и частота эндокардита — 0,3%. Дилатация аортальных синусов и/или восходящей аорты были обнаружены у 45% пациентов через 9 лет наблюдения [172].

4.5.1.3. Диагностический подход

Общие принципы приведены в Разделе 3.3. Диагностические критерии степеней тяжести АС суммированы в таблице 12.

Специфические клинические признаки включают типичный систолический шум изгнания на АК, проводящийся на сонные артерии. Может быть слышен тон изгнания и можно ощутить дрожание. ЭКГ может демонстрировать признаки гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) и его перегрузки. У пациентов с выявленным бicuspidальным АК следует исключить коарктацию аорты (см. Раздел 4.6).

• ЭхоКГ является “золотым стандартом” диагностики АС и оценки степени кальцификации, функции ЛЖ, ГЛЖ и связанных с ними поражений, включая дилатацию восходящей аорты. С помощью доплеров-

ского исследования определяется степень тяжести АС на основании пиковой скорости кровотока на клапане ($V_{\max}$), среднего градиента и площади АК (AVA) рассчитанной по уравнению непрерывности потока. Для более подробной информации см. недавно опубликованные рекомендации по ЭхоКГ оценке АС [173].

- В некоторых случаях чреспищеводная ЭхоКГ может дать более подробную информацию об анатомических особенностях дисфункции клапана, а также позволяет при отсутствии кальцификации провести планиметрию отверстия АК (AVA).

- Бессимптомным пациентам рекомендовано выполнение пробы с физической нагрузкой особенно при наличии у них умеренного и тяжелого АС, для подтверждения бессимптомного статуса и оценки толерантности к нагрузке, реакции АД и наличия нарушений ритма для стратификации риска и определения времени хирургического вмешательства.

- Стресс-ЭхоКГ с малыми дозами добутами-на или с физической нагрузкой может быть информативна при АС со сниженным ударным объемом и дисфункцией ЛЖ [173].

- МРТ/КТ сердца, помимо возможностей оценки АС, может потребоваться для оценки дилатации восходящей аорты, когда это невозможно сделать с помощью ЭхоКГ.

- КТ сердца особенно важна для количественной оценки кальцификации клапана при определении тяжести низкоградиентного АС, хотя следует отметить, что стеноз АК у молодых пациентов не всегда ассоциируется со значительным кальцинозом.

- Катетеризация полостей сердца требуется только в тех случаях, когда методы неинвазивного обследования дают неубедительные результаты, для оценки состояния КА или при решении вопроса о проведении чрескожной баллонной ангиопластики.

Таблица 12

Диагностические критерии степеней тяжести АС [173]

	Легкий АС	Умеренный АС	Тяжелый АС
$V_{\max}$ (м/с) ^a	2,6-2,9	3,0-3,9	≥4,0
Средний градиент (мм рт.ст.) ^a	<20	20-39	40
Площадь АК (AVA см ²)	>1,5	1,0-1,5	<1,0
Индекс площади АК (AVA _i см ² /м ² ППТ)	>0,85	0,60-0,85	<0,60
Скорость в ВТЛЖ/скорость на АК	>0,50	0,25-0,50	<0,25

Примечание: ^a — при нормальном кровотоке на клапане.

Сокращения: АК — аортальный клапан, АС — аортальный стеноз, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела, $V_{\max}$ — максимальная скорость кровотока.

4.5.1.4. Медикаментозная терапия

При наличии у пациента клинических проявлений требуется срочное хирургическое вмешательство.

Медикаментозная терапия по поводу СН, обусловленной АС, проводится неоперабельным больным. Ни применение статинов, ни другие лекарственные препараты не замедляют прогрессирование АС.

4.5.1.5. Хирургическое/катетерное вмешательство

Показания к инвазивным вмешательствам объединены в таблице “Рекомендации по проведению вмешательства при клапанном АС” и на рисунке 5.

У некоторых подростков и взрослых молодого возраста с некальцинированным клапаном можно рассмотреть возможность проведения баллонной вальвулопластики. Она может иметь место у гемодинамически нестабильных пациентов в качестве моста к операции, а также для отсрочки замены клапана у женщин с анатомически подходящим клапаном и желанием беременности. У пациентов с кальцинированными клапанами методом выбора является его замена. Механические клапаны более долговечны, чем биологические протезы или гомографты, но требуют пожизненной антикоагулянтной терапии. Операция Росса (вмешательство на двух клапанах) была предложена для пациентов детородного возраста, а также для больных, желающих избежать приема антикоагулянтов. Наиболее частой причиной повторных вмешательств после операции Росса является прогрессирующая дегенерация гомографта. Транскатетерная имплантация клапана ЛА стала альтернативой хирургическому вмешательству при его дегенеративных изменениях. В настоящее время транскатетерной имплантации АК нет места в лечении врожденного АС, за исключением очень редких случаев с высоким хирургическим риском, когда это технически возможно.

Рекомендации по проведению оперативного вмешательства при клапанном АС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Симптомные пациенты с клапанном АС		
Симптомным пациентам с тяжелым АС с высоким градиентом (средний градиент ≥40 мм рт.ст.) рекомендуется оперативное вмешательство [25, 171, 174, 175].	I	B
Оперативное вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелым низкопоточковым низкоградиентным АС (средний градиент <40 мм рт.ст.) при наличии сниженной ФВ с подтвержденным наличием сократительного резерва, за исключением псевдотяжелого АС.	I	C
Бессимптомные пациенты с тяжелым клапанном АС		
Оперативное вмешательство показано бессимптомным пациентам с тяжелым АС и положительным результатом пробы с физической нагрузкой, демонстрирующей появление симптомов, явно связанных с АС.	I	C
Оперативное вмешательство показано бессимптомным пациентам с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%) не связанной с другими причинами.	I	C

Должна быть обсуждена возможность оперативного вмешательства у бессимптомных пациентов с тяжелым АС, если на фоне пробы с физической нагрузкой у них регистрируется снижение АД ниже исходного уровня.	Ila	C
Необходимость оперативного вмешательства должна быть обсуждена у бессимптомных пациентов с нормальной ФВ и отсутствием вышеперечисленных изменений на фоне пробы с физической нагрузкой, при условии низкого хирургического риска и наличии хотя бы одного из следующих показателей:	Ila	C
- Очень тяжелый АС, определяемый при $V_{\max} > 5,5$ м/с. - Выраженная кальцификация клапана и прогрессирование $V_{\max} \geq 0,3$ м/с/год. - Значительно повышенный уровень МНУП (>3 раз по сравнению с верхней границей нормы для данного пола и возраста), подтвержденных повторными измерениями, при отсутствии других причин. - Тяжелая ЛГ (систолическое ЛАД в покое >60 мм рт.ст., подтвержденное инвазивными данными) при отсутствии других причин.		
Сопутствующее оперативное вмешательство на АК при проведении других операций на сердце/восходящей аорте		
Хирургическое вмешательство рекомендуется пациентам с тяжелым АС, которым выполняется операция на восходящей аорте, другом клапане или АКШ.	I	C
У пациентов с умеренным АС, которым выполняется АКШ или операция на восходящей аорте или другом клапане, должна быть обсуждена возможность одновременной замены АК.	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АС — аортальный стеноз, ЛАД — легочное артериальное давление, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МНУП — мозговой натрийуретический пептид, ФВ — фракция выброса, $V_{\max}$ — максимальная скорость кровотока.

4.5.1.6. Наблюдение

Требуется постоянное и регулярное наблюдение, периодичность зависит от степени тяжести стеноза. Также необходимо после вмешательства на клапане наблюдаться с интервалом как минимум в год.

Обязательно выполнять ЭхоКГ АК и корня аорты для того, чтобы выявить прогрессирование клапанного стеноза и дилатации аорты. МРТ или КТ аорты рекомендованы пациентам с нативным бicuspidальным АК, пациентам, которым была выполнена изолированная замена клапана, когда восходящий отдел аорты плохо визуализируется при трансторакальной ЭхоКГ, а также пациентам с диаметром корня аорты/восходящего отдела >40 мм [176].

4.5.1.7. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациенты с симптомным и бессимптомным тяжелым АС, а также больные с умеренным стенозом двустворчатого клапана и с расширением аорты должны избе-

гать изометрических упражнений и высокоинтенсивных видов спорта. При легком и умеренном АС допускаются более интенсивные нагрузки. Рекомендуется предварительное выполнение пробы с физической нагрузкой для адекватного консультирования пациента [24].

- Беременность: противопоказана при тяжелом симптомном АС. Лечение — баллонную вальвулопластику или хирургическое вмешательство следует проводить до зачатия. При бессимптомном течении тяжелого АС и нормальных показателях пробы с физической нагрузкой у некоторых пациентов беременность возможна. Необходимо уделять особое внимание размерам аорты, поскольку дилатация аорты, ассоциированная с бicuspidальным АК, может индуцирована и прогрессировать во время и после беременности; существует риск диссекции (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.5.2. Надклапанный АС

4.5.2.1. Введение и общие положения

Надклапанный АС может возникать как характерный признак синдрома Вильямса-Бойрена, или может быть изолированной/семейной формой, которые соответственно вызваны делецией гена эластина, локализованного в хромосоме 7q11.23, или мутацией этого гена. Эти генетические дефекты ведут к обструктивной артериопатии различной степени тяжести, которая является наиболее выраженной в синотубулярном соединении. [177].

Надклапанный АС также может встречаться при семейной гомозиготной гиперхолестеринемии [178]. Надклапанный АС представляет собой локализованную фиброзную диафрагму, расположенную чуть дистальнее устьев КА или, чаще, наружную деформацию в форме песочных часов с соответствующим сужением аорты, либо в виде диффузного стеноза восходящей аорты. Это может сочетаться с аномалиями АК, гипоплазией всей аорты, поражением устьев КА, а также со стенозами основных ветвей аорты или ЛА.

4.5.2.2. Клинические проявления и естественное течение

Большинства пациентов детском возрасте имеют симптомы либо обструкции выносящего тракта, либо ишемии миокарда. Хотя у взрослых надклапанный АС прогрессирует редко, все же у них имеется риск сердечных осложнений [179]. Внезапная смерть наступает редко, она чаще встречается при надклапанном АС у пациентов с синдромом Вильямса-Бойрена, при диффузном стенозе периферических ветвей ЛА или при наличии ИБС, особенно в связи с анестезиологическими процедурами.

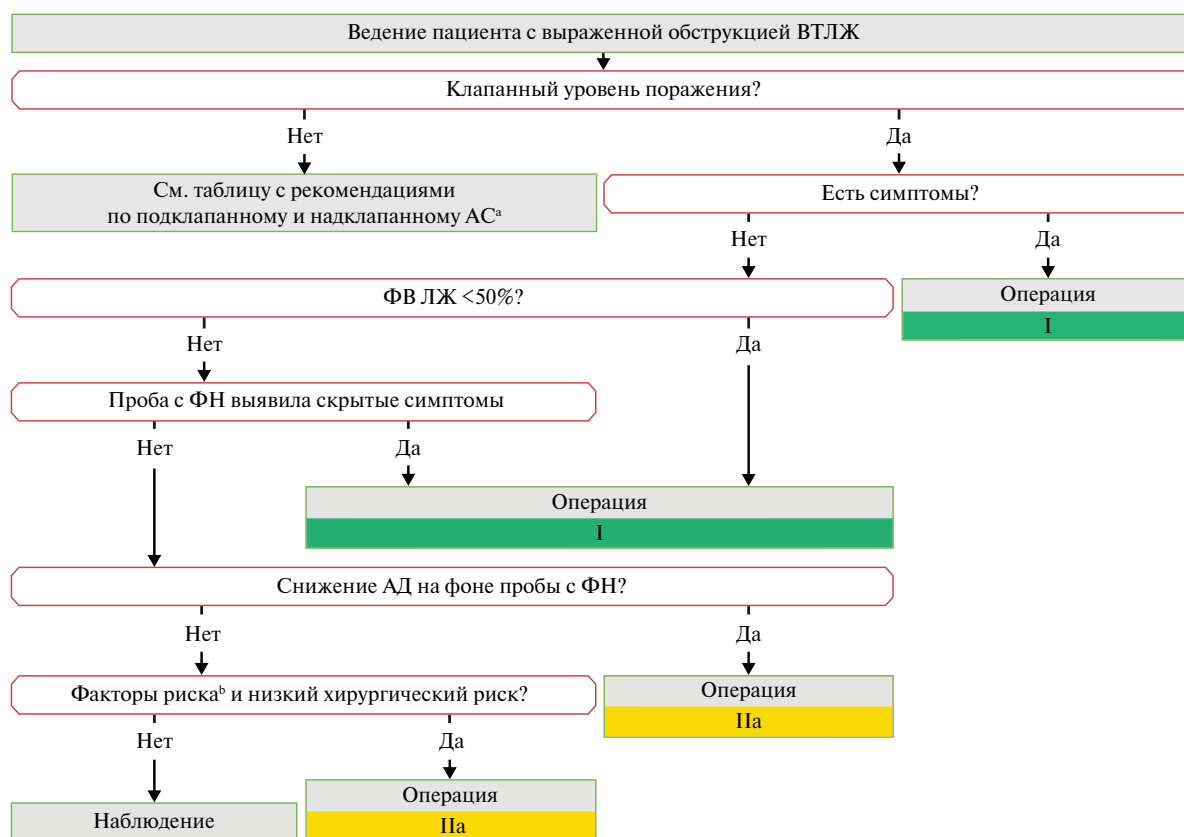


Рис. 5. Тактика ведения пациентов с выраженной обструкцией ВТЛЖ.

Примечание: ^а — см. Раздел 4.5. Имеются фундаментальные отличия в тактике ведения по сравнению с клапанным АС, особенно потому, что замена клапана с ее последствиями, как правило не требуется; ^б — максимальная скорость кровотока $>5,5$ м/с; выраженная кальцификация + нарастание максимальной скорости кровотока $\geq 0,3$ м/с/год; выраженное повышение нейрогормонов (>3 по сравнению с верхней границей нормы для данного пола и возраста); выраженная ЛГ (систолическое ЛАД >60 мм рт.ст. в отсутствие других причин).

Сокращения: АД — артериальное давление, АС — аортальный стеноз, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЛАД — легочное артериальное давление, ЛГ — легочная гипертензия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФН — физическая нагрузка.

4.5.2.3. Диагностический подход

Общие принципы приведены в Разделе 3.3.

При аускультации обычно выявляется громкий систолический шум изгнания, который лучше всего слышен вдоль левого края грудины, без тона изгнания или диастолического шума аортальной недостаточности.

- ЭхоКГ позволяет проводить анатомическую диагностику надклапанного АС, когда это допускает акустическое окно. Допплерография дает информацию о градиентах давления, однако возможна как недооценка, так и переоценка реального снижения давления в месте обструкции. Чреспищеводная ЭхоКГ обеспечивает хорошую визуализацию устьев КА, а с помощью 3D чреспищеводной ЭхоКГ можно получить детальную информацию о стенозированном участке [180].

- Проба с физической нагрузкой: см. Раздел 4.5.1, посвященный клапанному АС.

- МРТ/КТ сердца позволяют детально оценить анатомию надклапанного отдела, особенно при на-

личии многоуровневой обструкции ВТЛЖ или при предоперационном обследовании пациента, когда необходима информация об анатомии КА и о наличии других поражений аорты или ее ветвей (например, стенозы сонных или почечных артерий), а также ЛА и ее ветвей.

- Катетеризация сердца: оценка гемодинамики рекомендуется в случаях, когда информации, полученной с помощью неинвазивных методов исследования недостаточно.

- Генетическое исследование с консультированием и последующим тестированием с использованием технологии микрочипов для диагностики синдрома Вильямса-Бойрена и секвенирование гена эластина при несиндромных проявлениях является полезным.

4.5.2.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Оперативное лечение является основным методом: операционная летальность при фиброзной диа-

фрагме и деформации в форме песочных часов составляет <5%. Поскольку КА находятся под высоким давлением, решение об оперативном вмешательстве следует принимать раньше, чем у пациентов с клапанным АС, особенно в ситуациях, когда замена клапана не требуется. Согласно литературным данным, выживаемость после хирургического вмешательства составляет 80–85% в течение 20 лет [181]. АР может присутствовать у ~25% пациентов, однако она обычно не прогрессирует после хирургической коррекции надклапанного АС.

Рекомендации по проведению вмешательства при надклапанном АС

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Хирургическое вмешательство рекомендовано у пациентов с симптомами (спонтанными или выявленными с помощью пробы с ФН) и среднем градиенте давления по данным доплеровского исследования ≥40 мм рт.ст.	I	C
При значениях среднего градиента давления по данным доплеровского исследования <40 мм рт.ст. хирургическое вмешательство рекомендуется при наличии одного или нескольких из следующих признаков: • Симптомы, обусловленные обструкцией (одышка при ФН, стенокардия, синкопе). • Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ <50% в отсутствие других причин). • Необходимо проведение оперативного вмешательства по поводу ИБС или клапанного порока сердца.	I	C
У пациентов со средним градиентом давления ≥40 мм рт.ст. ^с , у которых отсутствуют клинические проявления, систолическая дисфункция ЛЖ, ГЛЖ или изменения при проведении теста с ФН, может быть рассмотрена возможность оперативного лечения в случае низкого хирургического риска.	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций; ^б — уровень доказательности; ^с — градиенты давления, измеренные с помощью доплеровского исследования, могут переоценивать степень обструкции и могут потребовать подтверждения с помощью катетеризации сердца.

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка.

4.5.2.5. Наблюдение

Постоянное и регулярное наблюдение в течение всей жизни, включающее выполнение ЭхоКГ, требуется для определения прогрессирования обструкции (редко), оценки размеров и функции ЛЖ и выявления симптомов, а после хирургического лечения — для выявления позднего рестеноза, развития аневризмы (МРТ/КТ) и возникновения и прогрессирования ИБС. Наблюдение должно предусматривать осмотры в специализированных по лечению взрослых с ВПС центрах.

4.5.2.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: см. Раздел 4.5.1 (клапанный АС).
- Беременность: см. Раздел 4.5.1 (клапанный АС). У мужчин и женщин с синдромом Вильямса-Бойрена и мутацией гена эластина риск трансмиссии составляет 50% (рекомендуется семейный скрининг).
- Профилактика ИЭ: рекомендуется только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.5.3. Субаортальный стеноз

4.5.3.1. Введение и общие положения

Субаортальный стеноз может быть самостоятельным заболеванием, однако часто сочетается с заболеваниями АК, ДМЖП, АВК или комплексом Шона (многоуровневая обструкция левых отделов сердца). Он также может развиваться после коррекции этих аномалий. Его причиной может быть наличие фиброзного гребня/кольца в ВТЛЖ, расположенного проксимальнее АК, или фиброзно-мышечное сужение. Субаортальный стеноз необходимо дифференцировать с обструктивной гипертрофической кардиомиопатией.

4.5.3.2. Клинические проявления и естественное течение

Клинические проявления очень вариабильны. Наличие сопутствующего ВПС, особенно ДМЖП, связано прогрессированию субаортального стеноза; возраст, по-видимому, не имеет значения для течения заболевания. АР встречается часто, однако она редко гемодинамически значима или прогрессирует [182]. Имеются сообщения о внезапной смерти пациентов с субаортальным стенозом, хотя такие случаи не часты.

4.5.3.3. Диагностика

Общие принципы описаны в Разделе 3.3.

Объективные данные включают, главным образом, систолический шум изгнания вдоль левого края грудины без систолического тона изгнания. Диастолический шум может быть связан с наличием АР.

- ЭхоКГ визуализирует анатомию ВТЛЖ, ассоциированные аномалии АК, степень АР, функцию ЛЖ, ГЛЖ и сопутствующие поражения. Доплеровское исследование дает возможность установить тяжесть подклапанной обструкции, однако градиенты, измеренные этим методом, могут переоценивать степень обструкции, и может потребоваться подтверждение с помощью катетеризации сердца. Иногда требуется выполнение чреспищеводной ЭхоКГ для лучшей демонстрации мембраны или кольца. 3D чреспищеводная ЭхоКГ может быть полезной чтобы выявить особенности сложной анатомии ВТЛЖ и планиметрически рассчитать площадь обструкции.

• МРТ может быть полезна для описания сложной анатомии ВТЛЖ, особенно у пациентов с плохим акустическим окном.

4.5.3.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Оперативное лечение является единственным эффективным методом и включает в себя полную резекцию фиброзного гребня/кольца и части мышечного основания вдоль левой септальной поверхности. Субаортальный стеноз фиброзно-мышечного или туннельного типов требует более обширной резекции или операции Конно. Хирургические результаты обычно хорошие, однако возможно развитие рестеноза. У пациентов с низким хирургическим риском при наличии технической возможности, порог для вмешательства ниже, чем при клапанном АС, поскольку не требуется имплантация искусственного клапана. При наличии выраженной или умеренной АР следует провести пластику или замену клапана в ходе оперативного вмешательства.

4.5.3.5. Наблюдение

Неоперированным пациентам требуется пожизненное регулярное наблюдение с выполнением ЭхоКГ для выявления прогрессирования обструкции, АР и оценки функции, размеров и толщины стенок ЛЖ. Также необходимо регулярное наблюдение в послеоперационном периоде для выявления и наблюдения поздних рестенозов, прогрессирующей АР и осложнений таких как, аритмии и блокады сердца, а также ятрогенные ДМЖП. Наблюдение должно предусматривать осмотры в специализированных центрах по лечению взрослых с ВПС, а частота визитов для наблюдения определяется предполагаемым прогрессированием заболевания.

Рекомендации по проведению вмешательства при субаортальном стенозе

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Хирургическое вмешательство рекомендовано симптомным пациентам (спонтанными или выявленными с помощью пробы с ФН) и среднем градиенте давления по данным доплеровского исследования ≥ 40 мм рт.ст. ^с .	I	C
У бессимптомных пациентов следует рассмотреть возможность выполнения хирургического вмешательства при наличии одного или нескольких следующих признаков:	IIa	C
- Средний градиент < 40 мм рт.ст., но ФВ ЛЖ $< 50\%$. - Имеется тяжелая АР и КСД ЛЖ > 50 мм (или 25 мм/м² ППТ) и/или ФВ $< 50\%$^д. - Средний градиент давления по данным доплеровского исследования ≥ 40 мм рт.ст.^с и имеется выраженная ГЛЖ. - Средний градиент давления по данным доплеровского исследования ≥ 40 мм рт.ст.^с и регистрируется снижение АД ниже исходного уровня на фоне пробы с ФН.		

У бессимптомных пациентов следует рассмотреть возможность выполнения хирургического вмешательства при наличии одного или нескольких следующих признаков:

- Средний градиент давления по данным доплеровского исследования ≥ 40 мм рт.ст.^с, состояние ЛЖ нормальное (ФВ $> 50\%$, нет ГЛЖ), нормальные результаты пробы с ФН, и хирургический риск является низким.
- Имеется доказанное прогрессирование АР, при этом степень АР более чем легкая (с целью предупредить дальнейшее прогрессирование).

IIb

C

Примечание: ^а — класс рекомендаций; ^б — уровень доказательности; ^с — градиенты давления, измеренные с помощью доплеровского исследования, могут переоценивать степень обструкции и могут потребовать подтверждения с помощью катетеризации сердца; ^д — см. рекомендации ЕОК по ведению пациентов с клапанными пороками сердца 2017г.

Сокращения: АД — артериальное давление, АР — аортальная регургитация, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КСД — конечно-систолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, ППТ — площадь поверхности тела, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка.

4.5.3.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: см. Раздел 4.5.1 (клапанный АС).
- Беременность: противопоказана только при тяжелом субаортальном стенозе, сопровождающемся клиническими проявлениями; хирургическое вмешательство должно быть выполнено до наступления беременности (даже при бессимптомном течении тяжелого субаортального стеноза следует рассмотреть целесообразность оперативного лечения) (см. Раздел 3.5.7).
- Профилактика ИЭ: рекомендуется только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.6. Коарктация аорты

4.6.1. Введение и общие положения

Коарктация аорты представляет собой форму генерализованной артериопатии и не ограничивается сужением аорты. Она может развиваться как локальный стеноз, либо как протяженный, в виде гипоплазии сегмента (дуги) аорты. В типичных случаях коарктация располагается в области впадения ОАП, редко встречаются эктопические формы (в области восходящей, нисходящей или брюшной аорты).

Ассоциированные нарушения включают двухстворчатый АК (до 85% случаев), аневризму восходящей аорты, подклапанный или надклапанный АС, надклапанный МС (включая парашютный клапан), комплекс Шона или сложные ВПС. Коарктация аорты может ассоциироваться с синдромом Тернера или синдромом Вильямса-Бойрена. У пациентов с коарктацией аорты описаны внесердечные сосудистые аномалии, в т.ч. аномальное отхождение правой подключичной артерии (в 4-5% случаев), коллатеральный артериальный кровоток и внутричерепные аневризмы (до 10% случаев).

4.6.2. Клинические проявления и естественное течение

Симптомы и признаки зависят от тяжести коарктации аорты. У пациентов с тяжелой коарктацией они обычно проявляются в раннем периоде жизни, а легкие формы могут протекать бессимптомно до тех пор, пока коарктация не диагностируется у взрослого пациента в рамках обследования по поводу АГ.

Основные симптомы включают головные боли, носовые кровотечения, головокружения, шум в ушах, одышку, боли в животе, перемежающуюся хромоту и похолодание нижних конечностей.

Для пациентов с коарктацией аорты достигших подросткового возраста характерна хорошая выживаемость до возраста 60 лет. Отмечается высокая заболеваемость в отдаленном периоде, однако она, как правило, ассоциирована с осложнениями со стороны аорты и длительно существующей гипертензией [183].

При естественном течении возможно развитие СН, внутричерепных кровоизлияний (в связи с наличием мешотчатых аневризм), ИЭ, разрыва/диссекции арты, раннего поражения КА и церебральных артерий и ассоциированных заболеваний сердца.

4.6.3. Диагностика

Общие принципы описаны в Разделе 3.3.

Офисное АД измеряется на верхних и нижних конечностях — это первоочередные методы обследования, необходимые для всех пациентов с коарктацией. Наличие градиента давления между верхними и нижними конечностями (для систолического давления ≥ 20 мм рт.ст.) свидетельствует о значимой коарктации. Ослабление или отсутствие пульса на нижних конечностях, или отставание пульсовой волны на бедренной артерии также свидетельствуют о выраженной коарктации.

- Амбулаторные измерения АД (на правой руке) рекомендованы для выявления/подтверждения АГ (среднее систолическое АД за 24 ч > 130 мм рт.ст. и/или диастолическое АД > 80 мм рт.ст.).

- Другие признаки включают наличие дрожания над мечевидным отростком (при проксимальной обструкции), (систолический) шум в межлопаточном пространстве или длительные шумы (вследствие наличия коллатеральных сосудов). При точечной коарктации шумы могут полностью отсутствовать.

- При рентгенографии грудной клетки характерно наличие узурации третьего и четвертого (вплоть до восьмого) ребер в результате наличия коллатералей.

- ЭхоКГ позволяет оценить локализацию, структуру и протяженность коарктации, функцию ЛЖ, наличие ГЛЖ, ассоциированные дефекты, а также диаметр аорты. Расчет градиентов с помощью доплеровского исследования не имеют значения для

количественной оценки ни при нативной коарктации, ни у пациентов после операции. В условиях большого количества коллатеральных артерий градиенты не показательны. После хирургической коррекции или стентирования возможно увеличение систолической скорости кровотока, даже в отсутствие значимого сужения, что обусловлено пониженной жесткостью аорты. В результате расчет градиентов оказывается неинформативным. Антеградный конечно-диастолический поток в нисходящей аорте и диастолический прямой поток в брюшной аорте являются признаками выраженной рекоарктации аорты.

- МРТ и КТ сердца, включая 3D реконструкцию, являются основными предпочтительными неинвазивными методами диагностики, позволяющими оценить всю аорту у подростков и взрослых. Оба метода дают возможность определить локализацию, протяженность и степень сужения аорты, визуализировать дугу аорты, сосуды шеи и головы, оценить состояние аорты до и после сужения, а также коллатерали. Оба метода позволяют выявить осложнения, такие как аневризма, псевдоаневризма, рестеноз или резидуальный стеноз [184].

- Визуализация внутричерепных сосудов показана при наличии симптомов и/или клинических проявлений аневризмы/разрывов.

- Катетеризация сердца с манометрией (разница пиковых градиентов давления ≥ 20 мм рт.ст.) позволяет диагностировать гемодинамически значимую коарктацию аорты в отсутствие выраженных коллатералей и выполняется в условиях инвазивного лечения. Следует отметить, что у пациентов, получающих общую анестезию, инвазивная оценка градиентов может выявлять более низкие показатели.

4.6.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Показания к инвазивному лечению суммированы в таблице “Рекомендации по проведению вмешательства у пациентов с коарктацией и повторной коарктацией аорты” и на рисунке 6.

При нативной коарктации аорты, а также при возникновении ре-коарктации, в случае технической возможности во многих специализированных центрах методом выбора является стентирование [185]. Предпочтительным является использование стентов с лекарственным покрытием, поскольку они ассоциируются с более низкой частотой осложнений в ближайшем и отдаленном периодах [186]. Развивается направление по использованию биодеградируемых стентов, но они чаще имплантируются детям, когда еще продолжается рост аорты.

Баллонная ангиопластика выполняется у взрослых только в случае повторной коарктации ранее стентированной аорты.

В педиатрической практике используют резекцию с последующим наложением анастомоза конец-в-конец, резекцию с последующим наложением анастомоза конец-в-конец на протяжении, пластику синтетической заплатой, пластику лоскутом подключичной артерии, установка протеза, а также шунтирование; у взрослых обычно возможно использование только двух последних методов. У взрослых пациентов со сложной анатомией порока методом выбора может быть наложение кондуитов от восходящей к нисходящей аорте. Хотя хирургический риск при простой коарктации обычно составляет <1%, он существенно увеличивается к возрасту 30-40 лет. Повреждение спинного мозга в настоящее время стали крайне редкими [187].

Поскольку коарктация — это не только локальное поражение аорты, необходимо принимать во внимание возможные ассоциированные поражения, требующие инвазивных вмешательств:

- Ассоциированный значимый стеноз АК или АР (бicuspidальный клапан).
- Аневризма восходящей аорты с диаметром >50 мм или быстрое увеличение ее диаметра.
- Аневризма и псевдоаневризма в месте коарктации.
- Симптомные или большие аневризмы Виллизиева круга.

Лечение должно проводиться в специализированных центрах.

Рекомендации по проведению оперативного вмешательства при коарктации аорты и ре-коарктации

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Коррекция коарктации аорты или рецидива коарктации (хирургическая или эндоваскулярная) показана пациентам с АГ ^c с повышенным градиентом давления (по данным неинвазивных методов обследования) между верхними и нижними конечностями, подтвержденным результатами инвазивной оценки (разница пиковых градиентов давления ≥ 20 мм рт.ст.), предпочтение отдается эндоваскулярному вмешательству (стентированию) при наличии технической возможности.	I	C
Эндоваскулярное вмешательство (стентирование) при наличии технической возможности должно обсуждаться у пациентов с АГ ^c , у которых имеется сужение аорты $\geq 50\%$ диаметра аорты на уровне диафрагмы, даже если разница пиковых градиентов по данным инвазивной оценки <20 мм рт.ст.	Ila	C
Эндоваскулярное вмешательство (стентирование) при наличии технической возможности. должно обсуждаться у пациентов без АГ ^c , с повышенным градиентом давления (по данным неинвазивных методов обследования) между верхними и нижними конечностями, подтвержденным результатами инвазивной оценки (разница пиковых градиентов давления ≥ 20 мм рт.ст.).	Ila	C

Выполнение эндоваскулярной коррекции (стентирование) при наличии технической возможности, может обсуждаться у пациентов без АГ ^c , у которых имеется сужение аорты $\geq 50\%$ диаметра аорты на уровне диафрагмы, даже если разница пиковых градиентов давления по данным инвазивной оценки <20 мм рт.ст.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — следует провести амбулаторное мониторирование АД на правой руке для диагностики АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

4.6.5. Наблюдение

Резидуальные явления, последствия и осложнения приведены ниже:

- Часто встречается АГ, выявляемая в покое или при физической нагрузке, даже после проведения успешного лечения, что является важным фактором риска раннего дебюта ИБС, дисфункции желудочков и разрывов аорты или церебральных аневризм [188].
- Геометрия дуги аорты (готическая, амбразурная, нормальная) и маленький размер аорты в области стентирования могут иметь значение для развития АГ. Суточное амбулаторное мониторирование АД на правой руке лучше выявляет АГ, чем однократные измерения АД [189]. Клиническое значение изолированной гипертензии, провоцируемой физической нагрузкой, в настоящее время является причиной дискуссий.
- Повышение градиента давления (систолического ≥ 20 мм рт.ст.) между верхними и нижними конечностями указывает на ре-коарктацию и требует проведения инвазивного обследования для подтверждения диагноза и принятия решения о тактике лечения.
- Медикаментозное лечение АГ следует проводить в соответствии с Рекомендациями ЕОК/ЕОАГ 2018г [190].
- Рецидивирующая или резидуальная коарктация аорты может вызывать или усугублять системную АГ и ее осложнения.

• Аневризмы восходящей аорты или в месте вмешательства являются факторами риска разрыва и смерти. Пластика с помощью заплат (например, дакрон) создают особенно высокий риск развития аневризм в месте вмешательства, а установка протезов может привести к развитию псевдоаневризмы [191], в связи с чем требуется регулярное наблюдение с использованием визуализирующих методов.

• Внимания требуют пациенты с двусторонним АК, поражением митрального клапана, ранним дебютом ИБС и “мешотчатыми” аневризмами Виллизиева круга (у больных с бессимптомным течением скрининг в рутинной практике не рекомендован).

Все пациенты с коарктацией аорты нуждаются в регулярном наблюдении не реже одного раза в год.

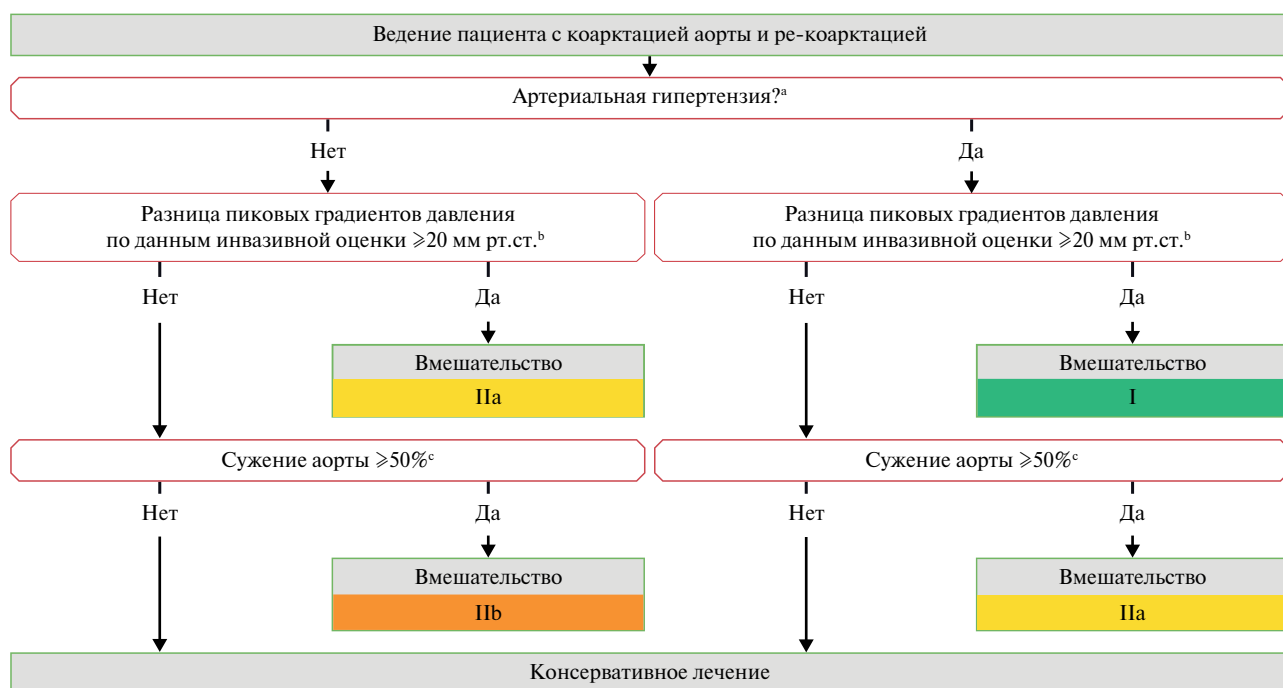


Рис. 6. Тактика ведения пациентов с коарктацией аорты и ре-коарктацией.

Примечание: ^a — следует провести амбулаторное мониторирование АД на правой руке для диагностики АГ; ^b — по данным инвазивной оценки; ^c — относительно диаметра аорты на уровне диафрагмы.

Требуется визуализация аорты (предпочтительно с помощью МРТ) для оценки ее состояния в послеоперационном периоде и выявления возможных осложнений (рестенозов, аневризм и ложных аневризм). Рекомендуемые интервалы для выполнения визуализации обычно составляют 3–5 лет, однако это зависит от исходного состояния.

4.6.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациенты без резидуальной обструкции с нормальным АД в покое и при физических нагрузках, как правило, могут вести обычный образ жизни без ограничений. Пациенты с АГ, резидуальной обструкцией или другими осложнениями должны избегать тяжелых изометрических нагрузок в соответствии с тяжестью заболевания.

- Беременность: после успешной коррекции коарктации аорты большинство женщин переносят беременность без серьезных проблем [43]. У женщин с некорригированной коарктацией, а также у пациентов, имеющих АГ резидуальную коарктацию или аневризму аорты после оперативного лечения, имеют повышенный риск разрыва аорты или церебральных аневризм во время беременности и родов. Также отмечена повышенная частота невынашивания беременности и АГ [192] (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендуется только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.7. Заболевания аорты

4.7.1. Синдром Марфана и ассоциированные наследственные заболевания грудной аорты

4.7.1.1. Введение и основные положения

Синдром Марфана относится к группе наследственных заболеваний грудной аорты, включающей в себя клинически и генетически неоднородные синдромы, характеризующиеся наличием аневризмы или диссекции грудного отдела аорты в качестве основного проявления. Синдромные и несиндромные (изолированные) формы заболеваний грудной аорты представляют собой часть клинического спектра, для которого характерны значительные пересечения между различными синдромами и заболеваниями.

Более подробная информация, касающаяся отдельных синдромов, представлена в Рекомендациях ЕОК по заболеваниям аорты (2014) [193], а также в согласительном документе по генетическому тестированию при ВПС/наследственных заболеваниях аорты [140]. Поскольку все больше детей с синдромными формами наследственных заболеваний грудной аорты достигают зрелого возраста и наблюдаются специалистами по заболеваниям взрослых, эти рекомендации уделяют особое внимание специфическим сердечно-сосудистым осложнениям. Синдром Марфана считается “модельным” заболеванием — другие синдромы обсуждаются с точки зрения дифференциальной диагностики с ним.

4.7.1.2. Клинические проявления и естественное течение

Хотя поражение грудного отдела аорты (аневризма, выявляемая при скрининговом обследовании, или диссекция, диагностируемая в острой ситуации) являются основными проявлениями синдрома Марфана/наследственных заболеваний грудной аорты, внеаортальные проявления со стороны опорно-двигательного аппарата или органов зрения могут оказаться ключом к постановке диагноза у некоторых пациентов.

Прогноз при всех формах наследственных заболеваний грудной аорты определяется прогрессирующим расширением аорты, которое приводит к диссекции или разрыву аорты. Прогноз может варьировать в зависимости от генетического дефекта, лежащего в основе заболевания. В среднем, пациенты с синдромом Марфана, не получающие лечения, умирают в возрасте <40 лет, однако этот показатель можно корректировать в общей популяции при известном диагнозе и правильном подходе [29, 194]. Более редкие причины сердечно-сосудистой смертности включают СН и ВСС [29].

При синдроме Марфана основным фактором диссекции аорты типа А является диаметр корня аорты ≥ 50 мм [195]. Другие факторы риска включают семейный анамнез диссекции аорты при меньшем ее диаметре [193], скорость роста корня аорты, беременность и АГ. Имеются данные о различиях рисков осложнений, обусловленных генетическими особенностями, которые следует принимать во внимание. При некоторых формах наследственных заболеваний возможна дилатация или диссекция других отделов аорты, а также ее крупных ветвей.

Наличие тяжелой АР, ТР или митральной регургитации, обычно обусловлено пролапсом клапана и может привести к клиническим проявлениям объемной перегрузки желудочков. Однако поражение ЛЖ может возникнуть независимо от поражения клапанов, что может быть обусловлено нарушениями ритма. Пролапс митрального клапана при синдроме Марфана проявляется на ранних стадиях заболевания и прогрессирует с развитием тяжелой регургитации, требующей хирургической коррекции, а также с возможным присоединением ИЭ на более ранних стадиях, чем при идиопатическом пролапсе митрального клапана [196].

4.7.1.3. Диагностика

Раннее выявление и постановка правильного диагноза крайне важны, поскольку превентивное выполнение хирургического вмешательства может предупредить диссекцию и разрыв аорты. Это требует работы многопрофильной команды с интегрированием клинических и генетических исследований [197]. Диагностика синдрома Марфана основана на

Гентских критериях, основными параметрами являются аневризма/диссекция корня аорты и эктопия хрусталика [198]. Критерии диагностики других наследственных заболеваний грудной аорты разработаны недостаточно.

Тестирование генетической панели имеет важное значение для подтверждения диагноза и определения тактики лечения. Частота генетических мутаций выше при синдромных формах (>90%), чем при несиндромных (20-30%) [199]. При выявлении патогенного варианта необходимо провести доклинический генетический скрининг членов семьи с целью раннего и корректного лечения.

- ЭхоКГ оценка корня аорты должна включать измерение аорты на уровнях кольца, синусов, синотубулярного соединения, дистального отдела восходящего отдела аорты, дуги и нисходящего отдела аорты. Полученные результаты необходимо корректировать в зависимости от возраста, пола и площади поверхности тела конкретного пациента используя стандартизованные таблицы [200, 201]. Необходимо оценить морфологию клапанов (пролапс митрального клапана, двухстворчатый АК) и их функцию, а также исключить наличие ОАП. Следует также определить размер ЛЖ и его функцию в соответствии со стандартными рекомендациями.

- МР- или КТ-ангиографию от головы до таза следует выполнить каждому пациенту исходно, что обеспечит визуализацию всей аорты и ее ветвей. В дополнение к измерению диаметров аорты на различных уровнях для постановки диагноза и оценки прогноза важна информация о характере хода аорты, ее ветвей и межреберных артерий [202, 203].

- При наличии клинических проявлений следует выполнить холтеровское мониторирование ЭКГ, поскольку возможно развитие желудочковых аритмий, нарушений проводимости и ВСС.

4.7.1.4. Медикаментозная терапия

Хотя ни в одном клиническом исследовании не удалось достичь снижения смертности или частоты диссекции, бета-блокаторы остаются основной медикаментозной терапией при синдроме Марфана/наследственных заболеваниях грудной аорты, поскольку они уменьшают давление на стенку аорты и скорость увеличения размеров аорты [204]. Важно проводить агрессивную антигипертензивную медикаментозную терапию, направленную на снижение среднего систолического АД по данным суточного мониторирования <130 мм рт.ст. (110 мм рт.ст. у пациентов с диссекцией аорты), хотя нет данных, которые позволили бы установить точные пороговые значения АД. По данным нескольких исследований БРА не имеют преимуществ перед бета-блокаторами или при добавлении к бета-бло-

каторам, однако они могут являться альтернативой у пациентов, которым бета-блокаторы не могут быть назначены [205, 206]. Медикаментозная терапия должна быть продолжена и после хирургического вмешательства.

В настоящее время проводится несколько метаанализов по медикаментозной терапии, которые на основании клинических и генетических данных должны помочь выделить группы пациентов, для которых конкретные препараты будут иметь преимущества перед другими [207]. Поскольку не проводились клинические исследования по медикаментозному лечению других форм наследственных заболеваний грудной аорты, лекарственная терапия для них адаптирована на основании данных, полученных для синдрома Марфана.

4.7.1.5. Хирургическое лечение

Показания к вмешательству суммированы в таблице “Рекомендации по хирургическим вмешательствам на аорте при аортопатиях”.

Превентивное вмешательство на корне аорты является единственным доказанным методом, позволяющим предупредить диссекцию аорты при синдроме Марфана и ассоциированных наследственных заболеваниях грудной аорты. Пациентам с анатомически нормальным АК и незначительной регургитацией выполняется клапаносохраняющая операция с имплантацией дакронового протеза и реимплантацией КА (операция Дэвида), которая стала предпочтительным методом хирургического лечения с хорошим отдаленным прогнозом, включая пациентов с синдромом Марфана [193, 208]. Имплантация стент-графта в аорту и протезирование АК чаще всего механическим протезом, является альтернативным методом, но требует пожизненной антикоагулянтной терапии. Решение о хирургической тактике принимается индивидуально, следует учитывать предпочтения пациента и опыт хирурга [209].

Синдром Марфана и ассоциированные наследственные заболевания грудной аорты имеют риск повторной диссекции и рецидива аневризмы в дистальном отделе аорты, особенно у пациентов с расслоением аорты в анамнезе [210, 211]. В связи с увеличением продолжительности жизни, эти осложнения сейчас возникают достаточно часто. Открытая операция на аорте является стандартным методом лечения при поражении дистальных отделов аорты, хотя в ряде случаев возможно выполнение гибридных вмешательств с эндоваскулярным стентированием и имплантацией дакронового протеза.

4.7.1.6. Наблюдение

Требуется регулярное наблюдение в экспертных центрах в течение всей жизни. Основными методами исследования являются ЭхоКГ и МРТ/КТ.

4.7.1.7. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациентам следует избегать нагрузок максимальной интенсивности, соревновательных, контактных и изометрических видов спорта. Budts, et al. [24] предложили метод оценки риска, основанный на размерах аорты.

- Беременность: при генетически подтвержденном синдроме Марфана/наследственном заболевании грудной аорты риск трансмиссии для мужчин и женщин составляет 50%. Необходимо тщательное и своевременное генетическое консультирование. Женщинам с диаметром корня аорты >45 мм беременность противопоказана до выполнения реконструктивной операции, поскольку у них имеется повышенный риск диссекции [43]. При диаметре корня аорты <40 мм проблемы возникают редко, хотя не существует “абсолютно безопасного” диаметра. При диаметре корня аорты 40–45 мм для принятия решения о выполнении операции до наступления беременности большое значение имеют данные семейного анамнеза и предыдущий размер. После операции на восходящей аорте пациенты с синдромом Марфана остаются в группе повышенного риска диссекции в других отделах аорты (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.7.2. Бикуспидальный АК

Согласно литературным данным, у 20–84% пациентов с двухстворчатым АК будет выявлена дилатация восходящей аорты [212], в связи с чем бикуспидальный клапан следует рассматривать в спектре валвуло-аортопатий и термин “бикуспидальное заболевание аорты” может быть более подходящим. Хотя относительный вклад внутренних/генетических изменений сосудистой стенки и нарушений гемодинамики является предметом дискуссий, вероятно, вовлечены оба фактора.

В отсутствие значимой дисфункции клапана дилатация аорты на фоне бикуспидального клапана протекает бессимптомно. Однако по мере увеличения диаметра аорты возрастает риск ее диссекции. По сравнению с общей популяцией частота диссекции у пациентов с двухстворчатым клапаном выше в восемь раз, хотя в абсолютных цифрах этот показатель все равно соответствует низкому риску (31/100000 пациентов в год) [172, 176, 213], и он намного ниже, чем при синдроме Марфана/наследственных заболеваниях грудной аорты. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют о том, что прогноз у пациентов с бикуспидальным АК аналогичен прогнозу общей популяции больных с аневризмами, и эта форма заболевания более благоприятна, чем синдром Марфана/наследственные заболевания грудной аорты [176, 214].

Коарктация аорты ассоциируется с повышенным риском диссекции [215].

Диагностический подход представлен в Разделе 4.7.1.3.

В настоящее время нет данных, касающихся медикаментозной терапии пациентов с двухстворчатым клапаном и дилатацией аорты, вероятно, при наличии АГ целесообразно назначение бета-блокаторов или БРА в качестве первой линии терапии.

Показания к вмешательству суммированы в таблице “Рекомендации по хирургическим вмешательствам на аорте при аортопатиях”.

В различных исследованиях была продемонстрирована наследственная предрасположенность к появлению бicuspidального АК, частота составляет 5-10% у родственников первой линии [216]. Вероятно, целесообразно проводить скрининговое ЭхоКГ обследование родственников первой линии пациентов с двухстворчатым АК, особенно мальчиков, спортсменов и пациентов с АГ. Редкие патогенные варианты генетических мутаций выявляются в <5% случаев бicuspidальных заболеваний аорты, поэтому генетическое тестирование не показано в рутинной практике, однако оно может потребоваться в семейных случаях возникновения данной патологии [140].

Нет данных относительно риска диссекции у беременных женщин с расширением аорты. Согласно рекомендациям ЕОК по ведению сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (2018) [43], беременность не рекомендована при диаметре аорты >50 мм.

Лечение АР представлено в Рекомендациях ЕОК по ведению клапанных пороков сердца [25].

4.7.3. Синдром Тернера

Синдром Тернера является следствием полной или частичной моносомии по X-хромосоме и возникает в 1 из 2500 случаев у новорождённых девочек [217]. Синдром Тернера характеризуется невысоким ростом, замедленным половым развитием, нарушением функции яичников, гипергонадотропным гипогонадизмом, инфертильностью, врожденными дефектами сердца, сахарным диабетом, остеопорозом и аутоиммунными нарушениями. ВПС, возникающие примерно у 50% женщин с синдромом Тернера, включают с высокой частотой встречаемости бicuspidальный АК, коарктацию аорты, частичный аномальный дренаж легочных вен, добавочная левая ВПВ, дилатация брахиоцефальных артерий и расширение аорты. Учитывая такую высокую распространенность ВПС, каждая женщина с синдромом Тернера должна хотя бы однократно быть обследована кардиологом [217]. Даже при отсутствии ВПС все пациенты с синдромом Тернера имеют генерализованную артериопатию, а синдром Тернера сам по себе является независимым фактором риска дилатации грудного отдела аорты. Диссекция аорты (типы А и В) возникает пример-

но у 40 на 100 тыс. человеко-лет по сравнению с 6 на 100 тыс. человеко-лет в общей популяции [218].

Диагностический подход представлен в Разделе 4.7.1.3.

Показания к вмешательству суммированы в таблице “Рекомендации по хирургическим вмешательствам на аорте при аортопатиях”.

На фоне прогресса в развитии репродуктивных технологий все больше женщин с синдромом Тернера могут беременеть. Наличие дилатации аорты и ВПС увеличивает риски беременности, а женщины с синдромом Тернера имеют также повышенный риск АГ, включая преэклампсию. Женщины с синдромом Тернера должны получить консультацию относительно повышенного кардиоваскулярного риска на фоне беременности и лечения бесплодия [43].

Рекомендации по хирургическим вмешательствам на аорте при аортопатиях

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Синдром Марфана и наследственные заболевания грудного отдела аорты		
Молодым пациентам с синдромом Марфана или ассоциированными наследственными заболеваниями грудного отдела аорты, имеющим расширение корня аорты и трехстворчатый АК, рекомендовано вмешательство на АК, включая имплантацию или пластику, при условии выполнения операции опытным хирургом.	I	C
Хирургическое вмешательство рекомендовано пациентам с синдромом Марфана, имеющим поражение корня аорты, если максимальный диаметр аорты на уровне синусов ≥50 мм ^c .	I	C
Целесообразность выполнения хирургического вмешательства должна быть обсуждена у пациентов с синдромом Марфана, имеющим поражение корня аорты, если максимальный диаметр аорты на уровне синусов ≥45 мм ^c при наличии дополнительных факторов риска ^d .	IIa	C
Целесообразность выполнения хирургического вмешательства должна быть обсуждена у пациентов с мутациями <i>TGFBR1</i> и <i>TGFBR2</i> (включая синдром Лойса-Дитца), если максимальный диаметр аорты на уровне синусов ≥45 мм ^c .	IIa	C
Бicuspidальный АК		
Целесообразность выполнения хирургического вмешательства, должна быть обсуждена если восходящий отдел аорты: • ≥50 мм при наличии бicuspidального клапана и дополнительных факторов риска^e или коарктации. • ≥55 мм для всех остальных пациентов.	IIa	C
Синдром Тернера		
Целесообразность выполнения планового хирургического вмешательства по поводу аневризмы корня аорты и/или восходящего отдела должна быть обсуждена у женщин с синдромом Тернера >16 лет, индексом размера аорты >25 мм/м ² и дополнительными факторами риска диссекции аорты ^f .	IIa	C

Плановое хирургическое вмешательство по поводу аневризмы корня аорты и/или восходящего отдела может быть выполнено женщинам с синдромом Тернера >16 лет, индексом размера аорты >25 мм/м² и не имеющим дополнительных факторами риска диссекции аорты^f.

IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — при крайних значениях ППТ пороговые значения могут потребовать коррекции; ^d — указание в семейном анамнезе на диссекцию аорты при меньшем диаметре (или указание в анамнезе пациента на спонтанную сосудистую диссекцию), прогрессирующая АР, планируемая беременность, неконтролируемая АГ и/или увеличение размера аорты >3 мм/год (по данным повторных измерений с использованием одной и той же визуализирующей методики на одном уровне аорты при непосредственном сравнении и подтверждением другим специалистом); ^e — наследственный анамнез диссекции при небольшом диаметре аорты, планирование беременности, системная АГ, и/или увеличение размера аорты >3 мм/год (при повторных ЭКГ-синхронизированных измерениях с использованием одной и той же визуализирующей методики на одном уровне аорты при непосредственном сравнении и подтверждением другим специалистом); ^f — бикуспидальный АК, удлинение дуги аорты, коарктация аорты и/или АГ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ППТ — площадь поверхности тела, ЭКГ — электрокардиограмма.

4.8. Обструкция выносящего тракта правого желудочка

4.8.1. Введение и общие положения

Обструкция ВТПЖ может возникать на субинфундибулярном, инфундибулярном, клапанном или надклапанном уровнях.

- Субинфундибулярный стеноз, или двухкамерный ПЖ, обычно ассоциирован с ДМЖП. Он сформирован сужением между выступающими и гипертрофированными мышечными тяжами или гребнями, которые разделяют гипертрофированные отделы ПЖ с высоким давлением (входной и апикальный) от не гипертрофированного, без обструкции и с низким давлением инфундибулярного отдела [219].

- Инфундибулярный стеноз обычно возникает в сочетании с другими дефектами, чаще всего с ДМЖП, ТФ и вторично по отношению к клапанному стенозу ЛА (реактивная гипертрофия миокарда). На инфундибулярном уровне и в некоторой степени на субинфундибулярном уровне, обструкция имеет тенденцию быть динамической, что означает, что отверстие сужается во время систолы.

- Клапанный стеноз ЛА обычно является изолированным поражением. В основном из-за внутренних аномалий стенки, и независимо от гемодинамики, возможно развитие дилатации ЛА. Чаще всего встречается типичный куполообразный пульмональный клапан (ПК) с узким центральным отверстием, но с сохраненной подвижностью основания клапана. Диспластический легочный клапан с малоподвижными, миксоматозно утолщенными створками встречается реже (15-20% случаев; еще реже у нелеченых взрослых) и часто является частью синдрома

Нунана. У взрослых стенозированный клапан ЛА может кальцинироваться в старости.

- Надклапанный стеноз ЛА или стеноз ЛА вызван сужением основного ствола ЛА, области бифуркации или ветвей ЛА. Эта форма редко встречается изолированно, она может возникать при синдромах Вильямса-Бойрена, Нунана, при врожденной краснухе или синдроме Алажиля. Стеноз может располагаться в основных ветвях или более дистально; он может быть дискретным или диффузным (гипоплазия), может встречаться настоящая окклюзия, также возможны одиночные и множественные сужения. Стеноз может быть вторичен по отношению к выполненной ранее пластике, бэндингу ЛА или развиться на месте наложенного ранее шунта. Стеноз ≥50% обычно считается значительным и как ожидается будет иметь градиент давления, что приведет к повышению давления в проксимальных отделах ЛА.

4.8.2. Клинические проявления и естественное течение

- Субинфундибулярный/инфундибулярный: взрослые пациенты с двухкамерным ПЖ могут не иметь симптомов или у них могут возникать одышка, дискомфорт в груди, головокружение или обморок во время физической нагрузки. Степень обструкции прогрессирует с течением времени [220].

- Клапанный: пациенты с незначительным или умеренным клапанным стенозом ЛА обычно не имеют симптомов. Легкий клапанный стеноз ЛА у неоперированных взрослых, обычно не прогрессирует [221]. Умеренный стеноз ЛА может прогрессировать на клапанном уровне (кальцификация) или на подклапанном уровне, вследствие реактивной гипертрофии миокарда. Пациенты с тяжелым стенозом могут иметь одышку и снижение толерантности к физическим нагрузкам, прогноз у них хуже.

- Надклапанный: пациенты могут быть бессимптомными или иметь симптомы в виде одышки и снижения переносимости нагрузок. Обычно диагностируется в контексте определенных синдромов или при обследовании пациентов с подозрением на ЛГ. Периферический стеноз ЛА может прогрессировать по тяжести.

4.8.3. Диагностика

Общие принципы описаны в Разделе 3.3.

Объективные данные включают грубый систолический шум в области обструкции и широкое расщепление второго тона. При периферическом стенозе ЛА систолический шум обычно слышен над легочными полями.

- ЭхоКГ: могут быть оценены: размеры, форма и функция ПЖ, могут быть визуализированы: точное место/уровень обструкции ВТПЖ, а также кла-

пан ЛА, главный ствол ЛА и ее проксимальные ветви. Для количественной оценки размеров, объемов и ФВ ПЖ более надежным методом является МРТ. Допплерография используется для измерения скорости кровотока через обструкцию для оценки степени ее тяжести. Корреляция между скоростью кровотока и градиентами давления можно использовать только в случаях локальных стенозов, например, при изолированном клапанном ПС. При наличии нормальной функции ПЖ и нормальном трансклапанном кровотоке обструкция ВТПЖ считается легкой, если максимальный градиент в месте обструкции <36 мм рт.ст., умеренной при градиенте 36–64 мм рт.ст. и тяжелой, если градиент >64 мм рт.ст. Если сужение является протяженным, а также при наличии нескольких стенозов (например, подклапанного и клапанного), использование уравнения Бернулли приведет к переоценке градиентов давления. Определение скорости потока ТР с помощью доплера, дает более надежную оценку давления в ПЖ — и, соответственно, тяжести обструкции ВТПЖ, — чем скорость кровотока в месте сужения. Градиенты лишь отражают степень тяжести обструкции при условии сохраненной систолической функции ПЖ. В ситуации низкотоковой, низкоградиентной, очень трудно определить тяжесть обструкции ВТПЖ [222].

• МРТ и КТ сердца дают дополнительную важную информацию в отношении определения уровня обструкции, включая субинфундибулярный стеноз, конduit или ветви ЛА, измерение объемов ПЖ, кольца клапана ЛА, размеров выходного тракта и артерий, а также дифференциальный легочный кровоток. МРТ и КТ являются методами выбора для визуализации дилатации ЛА и периферических стенозов ЛА.

• Катетеризация сердца может потребоваться для подтверждения распространенности, тяжести и уровня обструкции (например, при двухкамерном ПЖ).

4.8.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Катетерная баллонная вальвулотомия рекомендована пациентам с недиспластическим клапанным ПС и с периферическим стенозом (часто с имплантацией стента) [223]. Хирургическое вмешательство рекомендовано пациентам с субинфундибулярным или инфундибулярным ПС, а также при гипоплазии клапанного кольца, с диспластическим ПЖ и пациентам с ассоциированными дефектами, требующими хирургической коррекции, например, при тяжелой пульмональной регургитации (ПР) или ТР. Периферические стенозы ЛА, редко могут быть устранены хирургически.

Как хирургические, так и катетерные вмешательства должно выполняться только в центрах, специализирующихся на лечении ВПС.

У пациентов с подклапанным, клапанным и надклапанным стенозом ЛА может иметься выраженная

дилатация ствола ЛА. Разрывы этих эластичных сосудов, находящихся под низким давлением, чрезвычайно редки, поэтому такие аневризмы, как правило, не требуют вмешательств [224].

В отношении кондуитов ПЖ-ЛА см. Раздел 4.14.

Показания к вмешательствам суммированы в таблице “Рекомендации по инвазивным вмешательствам при обструкции ВТПЖ” и на рисунке 7.

Рекомендации по инвазивным вмешательствам при обструкции ВТПЖ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
При клапанном стенозе ЛА баллонная вальвулопластика является методом выбора при условии технической возможности.	I	C
При условии отсутствия показаний к замене клапана вмешательства по поводу обструкции ВТПЖ на любом уровне рекомендованы при тяжелом стенозе (максимальный градиент давления по результатам доплеровского исследования >64 мм рт.ст. ^c) вне зависимости от наличия симптомов.	I	C
Если хирургическая замена клапана является единственным возможным методом, она показана пациентам с тяжелым стенозом при наличии симптомов ^d .	I	C
Если хирургическая замена клапана является единственным возможным методом лечения ^d у бессимптомных пациентов, она показана при наличии хотя бы одного из следующих признаков: • Объективное снижение переносимости физических нагрузок. • Снижение функции ПЖ и/или прогрессирование ТР, как минимум, до умеренной степени. • СДПЖ >80 мм рт.ст. • Наличие шунтирования крови справа-налево при ДМПП или ДМЖП.	I	C
Выполнение вмешательства у пациентов с максимальным градиентом давления по результатам доплеровского исследования <64 мм рт.ст. должно быть рассмотрено при наличии хотя бы одного из следующих признаков: • Клинические проявления, обусловленные стенозом ЛА. • Снижение функции ПЖ и/или прогрессирование ТР, как минимум, до умеренной степени. • Наличие шунтирования крови справа-налево при ДМПП или ДМЖП.	IIa	C
Возможность выполнения катетерного вмешательства при наличии периферического стеноза ЛА должна быть рассмотрена вне зависимости от наличия симптомов, если сужение >50% и СДПЖ >50 мм рт.ст. и/или имеется связанное со стенозом снижение перфузии легких.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — СДПЖ по данным оценки ТР должно свидетельствовать о тяжелом стенозе ЛА; ^d — порог показаний к вмешательству выше, когда требуется замена клапана, поскольку необходимо учитывать долгосрочные риски, такие как эндокардит и повторное вмешательство при дисфункции протеза клапана.

Сокращения: ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТР — трикуспидальная регургитация.

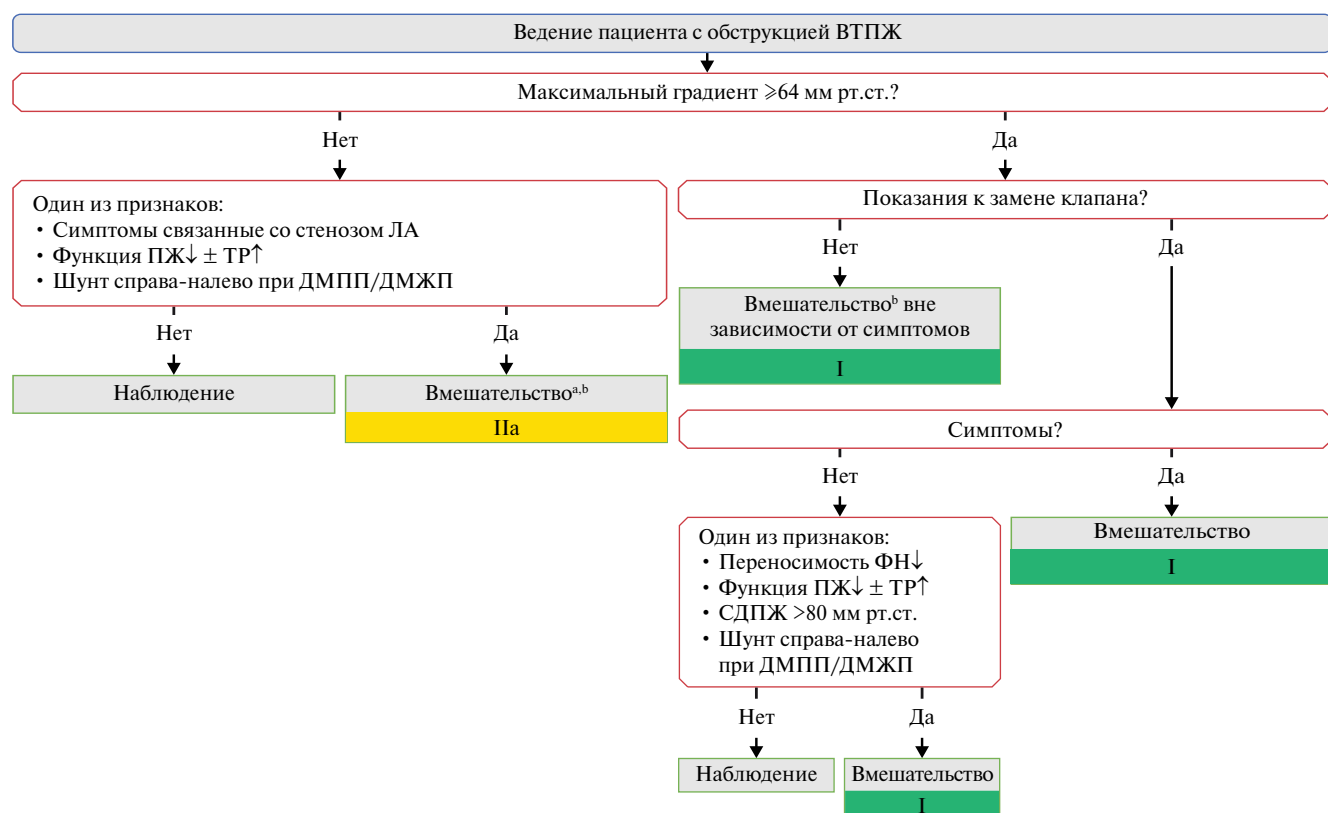


Рис. 7. Тактика ведения пациентов с обструкцией ВТПЖ.

Примечание: ^a — при периферическом ПС, вне зависимости от наличия симптомов, целесообразно выполнение катетерного вмешательства при сужении диаметра >50% и СДПЖ >50 мм рт.ст. и/или смеется связанное со стенозом снижении перфузии легких; ^b — при клапанном ПС баллонная вальвулопластика является процедурой выбора, если это возможно с анатомической точки зрения.

Сокращения: ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТР — трикуспидальная регургитация, ФН — физическая нагрузка.

4.8.5. Наблюдение

Пациенты с обструкцией ВТПЖ нуждаются в пожизненном наблюдении с регулярным выполнением ЭхоКГ. Периодичность зависит от тяжести дефекта, однако большинству пациентов потребуются ежегодные визиты, включая осмотры в специализированных по лечению взрослых с ВПС центрах, за исключением пациентов с легкими или хорошо скорригированными стенозами. После хирургического или катетерного вмешательства резидуальная ПР может потребовать повторной операции у пациентов при появлении у них клинических симптомов или при прогрессирующей дилатации или дисфункции ПЖ (см. Раздел 4.10). Пациенты с легким клапанным или легким резидуальным стенозом ЛА нуждаются в наблюдении только раз в 5 лет.

4.8.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: нет ограничений для пациентов с легким (резидуальным) стенозом ЛА. Пациенты с умеренным ПС должны избегать интенсивных и статических видов

спорта. Пациенты с тяжелым стенозом ЛА должны ограничивать нагрузки до низкой интенсивности.

- Беременность: переносится хорошо, если обструкция ВТПЖ не чрезвычайно тяжелая и недостаточность ПЖ не является серьезной проблемой. Транскатетерная баллонная вальвулотомия может быть выполнена во время беременности, но это требуется редко (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.9. Аномалия Эбштейна

4.9.1. Введение и общие положения

Аномалия Эбштейна характеризуется нарушением формирования и апикальным смещением створок ТК. Передняя створка обычно находится на уровне клапанного кольца, но увеличена и имеет форму паруса, а септальная и задняя створки смещены в сторону верхушки ПЖ и нередко фиксированы к эндокарду.

Апикальное смещение ТК приводит к тому, что правые отделы сердца состоят из морфологически

правого предсердия, “атриализованной” части ПЖ и оставшейся функциональной части ПЖ; при этом часто имеется трикуспидальная недостаточность.

Наиболее часто встречающиеся сопутствующие аномалии включают шунт на уровне предсердий (вторичный ДМПП или открытое овальное окно) и (скрытые) дополнительные пути проведения, в т.ч. тракты Махайма. Множественные дополнительные пути проведения в сочетании с ПТ и ФП ассоциированы с ВСС. Эбштейно-подобная аномалия системного ТК, встречается у трети пациентов с корригированной ТМА.

Нарушения гемодинамики зависят от тяжести дисфункции ТК, степени атриализации ПЖ, сократительной способности оставшейся части ПЖ и системного желудочка, типа и тяжести сопутствующих аномалий и аритмий.

Патофизиологические изменения характеризуются систолической регургитацией крови из ПЖ через ТК в атриализованный желудочек или правое предсердие, которые имеют тенденцию к дилатации. Наличие шунта на уровне предсердий приводит к сбросу крови слева направо или, особенно на фоне физических нагрузок, справа налево. Аномалия Эбштейна может привести к хроническому снижению системного сердечного выброса.

4.9.2. Клинические проявления и естественное течение

Клинические проявления варьируют от обычных симптомов до признаков тяжелого “синего” порока. Пациенты с легкими формами могут иметь длительное бессимптомное течение до момента постановки диагноза. Типичные осложнения включают тяжелую ТР, дисфункцию ПЖ, правожелудочковую СН, цирроз печени, церебральные абсцессы, парадоксальные эмболии, эмболию ЛА, брадикардию, ВСС и ИЭ. Основные клинические проявления включают нарушения ритма (АВ реципрокная тахикардия является самым частым вариантом), одышку, снижение толерантности к физическим нагрузкам, боли в грудной клетке и периферический и/или центральный цианоз.

4.9.3. Диагностика

Общие принципы приведены в Разделе 3.3.

Клинические данные могут включать цианоз и гепатомегалию. Аускультативно выявляются широкое расщепление первого и второго тонов, шелчки, третий и четвертый сердечные тоны, а также систолический шум ТР. На ЭКГ может выявляться гипертрофия правого предсердия, удлинение интервала PR, блокада правой ножки пучка Гиса (нередко с расщеплением комплекса QRS), глубокие зубцы Q в отведениях II, III, aVF и V1-V4, признаки синдрома предвозбуждения желудочков, низкий вольтаж, мно-

жественные дополнительные пути проведения (АВ реципрокная тахикардия), и суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма.

- Рентгенография грудной клетки помогает отслеживать динамику размеров сердца.

- ЭхоКГ дает информацию относительно: анатомии и функции ТК; апикальном дистальном смещении септальной или задней створки (у взрослых 0,8 см/м² ППТ); размерах передней створки; фиксации септальной или задней створки ТК к перегородке или стенке желудочка; размерах и функции отделов сердца (правого предсердия, атриализованного желудочка, оставшейся функционирующей части ПЖ и ЛЖ); обструкции ВПЖ и сопутствующих поражений.

- МРТ сердца имеет значение для прогнозирования [225], а также для оценки до и после оперативного лечения, поскольку обеспечивает качественную визуализацию и количественную оценку расширенных правых отделов, функционального состояния ПЖ и ТК.

4.9.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Клинические проявления определяют тактику ведения пациента. Консервативная терапия может временно уменьшить выраженность симптомов и создать благоприятную основу для последующей операции [226]. Оральные антикоагулянты рекомендованы пациентам с указанием на парадоксальные эмболии или ФП в анамнезе. При наличии повышенного риска тромбообразования или шунтирования крови справа налево также целесообразно назначение оральных антикоагулянтов. Нарушения ритма, сопровождающиеся клиническими проявлениями, могут лечиться консервативно или, что предпочтительно, с помощью катетерной аблации [227]. Транскатетерный доступ к правосторонним дополнительным проводящим путям и медленным путям ре-ентри в АВ-соединении может быть затруднен вмешательством на ТК, поэтому целесообразно сначала оценить наличие субстратов аритмий с последующей катетерной аблацией, если они выявлены, а затем провести хирургическое лечение. Иногда могут быть показания к изолированному закрытию коммуникации на уровне предсердий. Однако это необходимо тщательно обсудить, т.к. это может привести к дальнейшему повышению давления в правых камерах и уменьшению системного сердечного выброса. Хирургическая коррекция остается сложной задачей и должна выполняться хирургом, имеющим опыт выполнения подобных вмешательств. Пластика ТК, при технической возможности, остается предпочтительным методом по сравнению с заменой клапана (с закрытием сопутствующего межпредсердного сообщения). Если ПЖ слишком мал для выполнения

пластики или развилась дисфункция ПЖ, у взрослых с сохраненной функцией ЛЖ, если давление в ЛП и конечно — диастолическое давление в ЛЖ не повышены, дополнительно может быть рассмотрена возможность наложения двунаправленного кавопульмонального анастомоза (по Гленну) [228]. У пациентов с неудовлетворительным результатом восстановления или тяжелой бивентрикулярной дисфункцией, трансплантация сердца может быть единственным вариантом.

Операционная летальность, высокая ранее (>25%), существенно снизилась до <6% при выполнении вмешательств в специализированных центрах. Выживаемость >90% больных, оперированных опытными хирургами, составляет >10 лет, у многих СН сохраняется на уровне I-II классов. Поздняя смертность, вероятно, связана с аритмиями. По данным большого наблюдательного исследования выживаемость без повторных операций в отдаленном периоде составляет 86%, 74%, 62% и 46% через 5, 10, 15 и 20 лет, соответственно [229].

Рекомендации по инвазивным вмешательствам при аномалии Эбштейна

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания к хирургическому лечению		
Хирургическая коррекция показана пациентам с тяжелой ТР при наличии клинических проявлений или при объективных признаках снижения переносимости физических нагрузок.	I	C
Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство хирургу, специализирующемуся на лечении ВПС и имеющему опыт в выполнении коррекции аномалии Эбштейна.	I	C
При наличии показаний к хирургическому вмешательству на ТК рекомендуется закрытие ДМПП/открытого овального окна во время операции на клапане, если это позволяет гемодинамика.	I	C
Целесообразность хирургической коррекции должна быть обсуждена вне зависимости от наличия симптомов у пациентов с прогрессирующей дилатацией правых отделов сердца или снижением систолической функции ПЖ.	IIa	C
Показания к катетерному вмешательству		
Пациентам с симптомными аритмиями, или признаками синдрома предвозбуждения желудочков на ЭКГ рекомендуется выполнение электрофизиологического исследования и, при возможности, проведение аблации или хирургического лечения аритмии в случае планируемого оперативного вмешательства на сердце.	I	C
В случае доказанной системной тромбоземболии, вероятно, являющейся парадоксальной, должна быть обсуждена целесообразность проведения изолированного чрескожного закрытия ДМПП/ООО, однако эта процедура требует тщательной оценки для исключения возможного повышения давления в ПП и снижения сердечного выброса.	IIa	C

При наличии выраженного цианоза (сатурация кислорода в покое <90%) может быть рассмотрена возможность изолированного чрескожного закрытия ДМПП/ООО, однако эта процедура требует тщательной оценки для исключения возможного повышения давления в ПП и снижения сердечного выброса.

IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВПС — врожденный порок сердца, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ООО — открытое овальное окно, ПЖ — правый желудочек, ЛП — левое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ЭКГ — электрокардиограмма.

4.9.5. Наблюдение

Все пациенты нуждаются в регулярном (не реже одного раза в год) наблюдении в специализированных по лечению взрослых с ВПС центрах. Типичные послеоперационные резидуальные нарушения, требующие наблюдения, — это сохраняющаяся или появившаяся ТР, обычные осложнения после имплантации клапанов, право- или левожелудочковая СН, резидуальные шунты на уровне предсердий, нарушения ритма и АВ блокады высоких градаций.

Повторное вмешательство может потребоваться по поводу рецидива ТР или дисфункции искусственного клапана.

4.9.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациенты без резидуальных дефектов могут вести обычный образ жизни без ограничений, за исключением статических видов спорта. Пациенты с ТР умеренной и тяжелой степени, дисфункцией желудочков, наличием шунтов, нарушениями ритма или другими осложнениями должны избегать тяжелых изометрических нагрузок пропорционально тяжести их заболевания.

- Беременность: не имеющие симптомов женщины с сохраненной функцией желудочков переносят беременность хорошо. Есть определенный риск развития правожелудочковой недостаточности, нарушений ритма и парадоксальных эмболий. Беременность имеет более высокий риск при наличии значимого цианоза, серьезных аритмий и правожелудочковой СН (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.10. Тетрада Фалло

4.10.1. Введение и основные положения

ТФ характеризуется следующими четырьмя дефектами: нерестриктивный ДМЖП; декстропозиция аорты (но <50%); инфундибулярный, клапанный, надклапанный стеноз ВТПЖ и/или стеноз ветви ЛА; и как следствие, гипертрофия ПЖ. Популяция больных с ТФ могут быть разделены на синдромных

пациентов (~20%, в т.ч.: микроделеция 22q11, три-сомия 21, синдромы Алажиля, Нунана, Вильямса и Клиппеля-Фейля) и несиндромных (которые составляют абсолютное большинство) [230]. Частота смертности среди пациентов с корригированной ТФ почти вдвое выше, чем среди больных с простыми дефектами (ДМПП и ДМЖП) [231].

4.10.2. Клинические проявления и естественное течение

С течением времени техника хирургической коррекции ТФ совершенствовалась, уменьшение обструкции ВТПЖ обычно включает инфундибулотомию, резекцию мышечных пучков, вызывающих обструкцию и использование заплаты для расширения пути оттока из ПЖ в ЛА. Некоторым пациентам до проведения коррекции выполняют паллиативную шунтирующую операцию с целью увеличения легочного кровотока. Частые осложнения у взрослых:

- **ПР:** значимая ПР практически всегда встречается после трансаннулярной пластики. ПР обычно хорошо переносится в течение многих лет. Тяжелая хроническая ПР, однако, в конечном итоге приводит к дилатации и дисфункции ПЖ и появлению клинических симптомов [232]. Тяжесть ПР и ее негативные отдаленные эффекты возрастают на фоне имеющих-ся дистальных стенозов ЛА и ЛАГ.

- **Резидуальная обструкция ВТПЖ** может возникнуть в инфундибулярном отделе ПЖ на уровне клапана ЛА и легочного ствола, а также в ветвях правой и левой ЛА. Повышенное давление в ПЖ и гипертрофия ПЖ были описаны как независимые предикторы неблагоприятного исхода и снижения толерантности к физической нагрузке, несмотря на меньшие объемы ПЖ [233].

- **Резидуальный ДМЖП** может быть следствием частичной несостоятельности швов заплаты или неполного закрытия дефекта во время операции и может привести к объемной перегрузке ЛЖ.

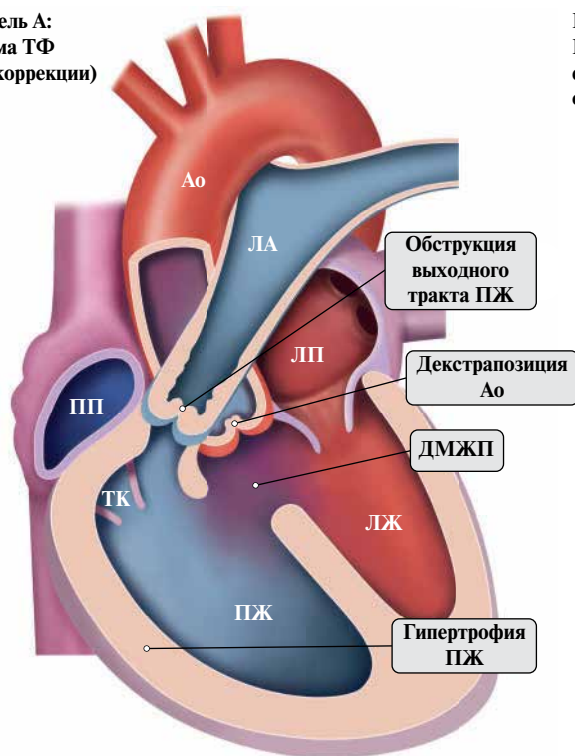
- **Осложнения со стороны аорты** могут возникнуть спустя много лет после первого хирургического вмешательства и включают прогрессирующую дилатацию аорты и АР (в редких случаях — диссекцию аорты). Механизм этих осложнений не полностью понятен, и может включать дилатацию восходящей аорты, нарушение эластичности аорты или быть связанным с типом хирургической коррекции [234].

- **Дисфункция ПЖ и ЛЖ/СН:** дилатация ПЖ обычно обусловлена длительно существующей резидуальной ПР ± обструкция ВТПЖ. Может возникнуть значимая ТР как следствие дилатации ПЖ, что ведет к еще более выраженному расширению ПЖ. Дилатация ЛЖ является результатом длительного функционирования паллиативных артериальных шунтов, резидуального ДМЖП и/или АР. Дисфункция обоих желудочков может явиться след-

ствием длительного цианоза, имевшего место до проведения коррекции порока и/или неадекватной защиты миокарда во время вмешательства, неблагоприятного межжелудочкового взаимодействия, электромеханической диссинхронии [235, 236] и аномалий КА. Описано также снижение продольного стрейна (деформации) свободной стенки ЛЖ, не смотря на сохраненную ФВ ЛЖ [237]. Частота развития СН с ее типичными признаками и симптомами значительно увеличивается с возрастом [238]. Причиной ее также могут быть: поражение миокарда, последствия стратегий хирургической коррекции или нарушения проводимости. Таких пациентов часто лечат с применением стратегий, эффективных при приобретенных болезнях сердца, однако их эффективность при недостаточности ПЖ остается сомнительной [239].

- **Предсердные/желудочковые нарушения ритма и ВСС:** аритмии и внезапная смерть являются значимыми отдаленными осложнениями. Частота предсердных аритмий в течение жизни составляет 20%. ПТ, с включением в круги ре-ентри кавотрикуспидального истмуса и рубца после атриотомии на ПП, связана с увеличением ПП, тогда как развитию ФП способствует дилатация ЛП. Желудочковые аритмии, включают полиморфные ЖТ/ФЖ, которые обычно связаны с тяжелыми нарушениями функции ПЖ и ЛЖ, и мономорфные устойчивые ЖТ, которые особенно характерны для пациентов с корригированной ТФ [34]. Хотя как полиморфные ЖТ/ФЖ, так и мономорфные ЖТ могут привести к ВСС, частота которой по данным ретроспективных исследований составляет 1-3,5% [32], различные субстраты лежащие в основе развития желудочковой аритмии должны быть распознаны для стратификации риска и лечения. У взрослых пациентов с корригированной ТФ систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ, а также предсердные и ЖТ являются предикторами смерти и устойчивой ЖТ [240]. Вероятными факторами риска, ассоциированными любыми желудочковыми аритмиями и ВСС у пациентов с корригированной ТФ, являются ширина комплекса QRS ≥ 180 мс, систолическая и диастолическая дисфункция ЛЖ и индуцированная ЖТ при ПЭС желудочков. Выполнение протезирования ПК в старшем возрасте, и наличие гипертрофии и дисфункции ПЖ перед протезированием ПК, могут быть предикторами более ранней послеоперационной смерти и устойчивой желудочковой аритмии [241]. Основными субстратами мономорфной ЖТ являются анатомически ограниченные перешейки (истмусы), окруженные не проводящей возбуждение тканью. Размеры истмусов и параметры проводимости могут быть оценены с помощью катетерного картирования и определена вероятность развития аритмий. Катетерная абляция нацеленная на анатомические истмусы являет-

Панель А:
Схема ТФ
(до коррекции)



Панель В:
Корригированная ТФ
с указанием возможных
отдаленных осложнений

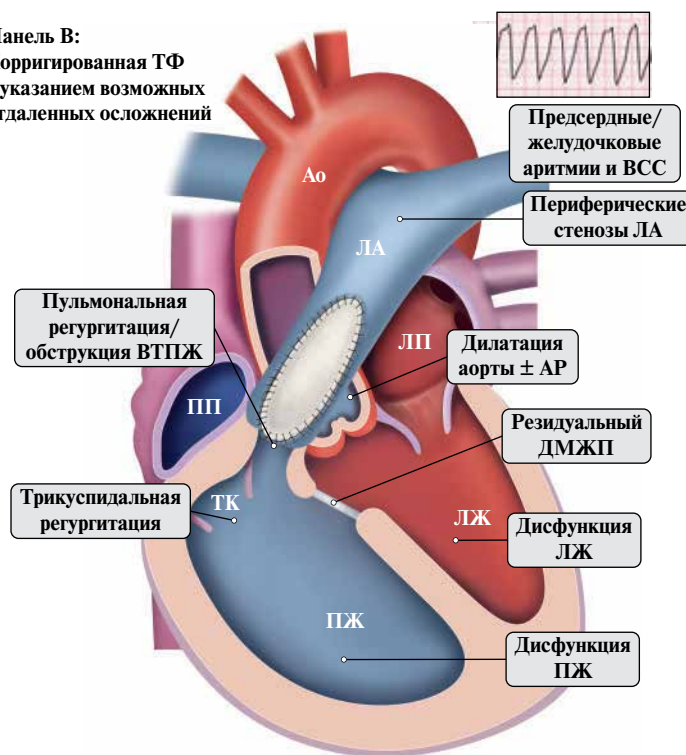


Рис. 8. Ведение пациентов с корригированной ТФ: отдаленные осложнения, требующие наблюдения.

Сокращения: Ао — аорта, АР — аортальная регургитация, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, ТФ — тетрада Фалло.

ся эффективным методом лечения ЖТ [242]. Вопрос о том, может ли катетерное картирование способствовать индивидуальной стратификации риска требует дальнейшего изучения.

- Эндокардит может развиваться как после хирургической, так и после транскатетерной имплантации ПК. Клапансодержащие протезы являются независимыми факторами риска ИЭ как в ближайшем, так и в отдаленном периодах после имплантации, тогда как протезы, не содержащие клапан, являются фактором риска только в течение первых 6 мес. после операции [76].

Схема отдаленных осложнений после коррекции ТФ представлена на рисунке 8.

4.10.3. Диагностический подход при корригированной ТФ

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

- Объективные данные, как правило, включают широкое расщепление второго тона. Низкочастотный короткий диастолический шум указывает на тяжелую ПР. Продолжительный, громкий систолический шум изгнания свидетельствует об обструкции ВТПЖ, высокочастотный диастолический шум может быть признаком АР, а пансистолический — признаком резидуального ДМЖП.

- На ЭКГ часто выявляются полная блокада правой ножки пучка Гиса, зависящая от типа хирургического доступа. На ширину комплекса QRS также оказывает степень дилатации ПЖ.

- ЭхоКГ дает возможность оценить резидуальную обструкцию ВТПЖ и ПР, резидуальный ДМЖП, размеры и функцию ПЖ и ЛЖ [241], ТР, давление в ПЖ, размер корня аорты и АР. Измерения деформации миокарда (стрейн) позволяют количественно оценить степень электромеханической диссинхронии [243].

- МРТ сердца является методом выбора для оценки объема и функции ПЖ; ПР; размера, формы и ширины ЛА; инфундибулума; восходящей аорты; расположения магистральных сосудов или кондуитов относительно грудины (при необходимости повторной стернотомии); оценки резидуальных шунтов (Qp:Qs). Позднее контрастирование с гадолинием позволяет визуализировать фиброз, степень которого ассоциирован с другими факторами риска возникновения ЖТ и ВСС [244]. T1-картирование играет все более существенную роль.

- КТ предоставляет информацию о коронарных артериях (особенно важную для оценки их пространственного взаимоотношения с ВТПЖ перед транскатетерной имплантацией ПК или операцией),

степени кальцификации кондуита (чрескожная установка клапана) и наличии больших аорто-легочных коллатеральных артерий (БАЛКА). КТ так же может рассматриваться в качестве альтернативы для количественной оценки ПЖ у пациентов, которым не может быть выполнена МРТ.

- КРТ помогает выбрать время для повторного вмешательства и обеспечивает прогностическую информацию [23].

- Холтеровское мониторирование, регистрация событий и ЭФИ требуются некоторым пациентам (высокий риск, подозрение на наличие аритмии и/или перед повторным вмешательством на ВТПЖ). Индукция устойчивой ЖТ является прогностическим фактором в отношении клинически значимой ЖТ и ВСС [245].

- Катетеризацию полостей сердца следует выполнять только тем пациентам, которым планируется выполнение чрескожных вмешательств (например, коррекция дистального стеноза ЛА, чрескожная имплантация клапана), а также при недостаточной информативности неинвазивных методов обследования. Перед оперативным вмешательством может потребоваться коронароангиография для визуализации КА, что важно для оценки их пространственного взаимоотношения с ВТПЖ перед чрескожной имплантацией ПК.

4.10.4. Поздние хирургические/катетерные вмешательства

Замена ПК и/или уменьшение обструкции ВТПЖ имеют низкий риск смертности у пациентов без СН и/или выраженной дисфункции желудочков [246]. ПР является самой частой причиной оперативного вмешательства. Определение оптимального времени остается сложной задачей. Данные длительных наблюдений важнее, чем разовые измерения для определения времени для повторного вмешательства [247]. Нормализация размеров ПЖ после повторной операции становится маловероятной, когда индексированный конечно систолический объем превышает 80 мл/м², а индексированный конечно диастолический объем превышает 160 мл/м² [248-250], однако это ограничение для повторного вмешательства может не коррелировать с клиническим преимуществом. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что замена ПК может привести к улучшению клинического течения и уменьшению объема ПЖ, однако влияние ее на выживаемость требует дополнительного изучения [251].

Необходимо также корректировать дистальный стеноз ЛА, либо во время хирургического вмешательства (включая интраоперационное стентирование), либо с помощью транскатетерной процедуры. Биологический протез ПК (ксенографт или гомографт) имеет средний срок службы 10-20 лет [248,

252, 253], и в последующем замену можно произвести с помощью транскатетерного вмешательства “клапан-в-клапан”. Опыт применения механических клапанов в этой ситуации недостаточен, и есть вопросы, касающиеся адекватной антикоагулянтной терапии.

При проведении хирургического вмешательства следует оценить необходимость пластики кольца ТК, закрытия резидуального ДМЖП и коррекции дилатации корня аорты и/или АР. Показания к вмешательству на корне аорты не отличаются от общей популяции [254].

Транскатетерная имплантация ПК стала альтернативой операции на открытом сердце, прежде всего, у пациентов со стенозом/регургитацией кондуита ВТПЖ, но может выполняться и у некоторых больных со стенозом/регургитацией в нативном ВТПЖ. При технической возможности, результаты транскатетерной имплантации ПК сопоставимы с исходами при хирургической замене клапана, кроме того, вероятно, катетерная процедура увеличивает срок службы кондуита, что способствует уменьшению количества повторных вмешательств в течение жизни пациента [255]. Поломка стента, которая раньше являлась самым частым осложнением, возникает реже, если тщательно подготовить “посадочную зону” с помощью дополнительных стентов. Наилучшие долгосрочные результаты были получены, когда удалось достичь остаточного градиента <15 мм рт.ст. [256]. Редкие осложнения, возникающие у <2% пациентов, включают переломы кондуита и компрессию КА. Риск эндокардита после транскатетерной имплантации ПК остается проблемой, так как ежегодный уровень заболеваемости составляет 2-3% [257, 258]. Поскольку компрессия КА может быть жизнеугрожающей, перед выполнения транскатетерной имплантации ПК необходимо выполнить баллонный тест, чтобы исключить возможное сдавление КА, однако этот тест сопряжен с риском перелома кондуита. В случае тяжелой циркулярной кальцификации кондуита транскатетерную имплантацию ПК следует выполнять только в том случае, если МРТ показывает наличие достаточного расстояния между кондуитом и КА. Сильная взаимосвязь между наличием анатомических перешейков с медленным проведением и устойчивой мономорфной ЖТ, а также потенциальная потеря доступа к анатомическим перешейкам для выполнения катетерной аблации после хирургического протезирования ПК или чрескожного введения клапана в расширенный заплатой ВТПЖ имеет важное значение для пациентов, которым выполняется повторное вмешательство. [259]. В настоящее время проводятся дополнительные исследования для уточнения необходимости дооперационного картирования и профилактической аблации анатомических перешейков с медленным прове-

дением до или во время вмешательства, у пациентов без документально подтвержденной, спонтанной устойчивой ЖТ.

Рекомендации по проведению инвазивных вмешательств после коррекции ТФ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Протезирование ПК рекомендовано пациентам, имеющим клинические проявления, с тяжелой ПР ^с и/или, как минимум, с умеренной обструкцией ВТПЖ ^д .	I	C
Пациентам с отсутствием нативного ВТПЖ ^е рекомендуется выполнения катетерной процедуры (транскатетерной имплантации ПК), если она технически выполнима.	I	C
Необходимость замены ПК у пациентов с бессимптомным течением с тяжелой ПР и/или с обструкцией ВТПЖ должна быть обсуждена при наличии хотя бы одного из следующих критериев: • Объективное снижение переносимости физических нагрузок. • Прогрессирующая дилатация ПЖ до значения индексированный КСО ПЖ ≥ 80 мл/м² и/или индексированный КДО ПЖ ≥ 160 мл/м²^г и/или прогрессирование ТР, как минимум, до умеренной. • Прогрессирующая дисфункция ПЖ. • Обструкция ВТПЖ с давлением в ПЖ >80 мм рт.ст.	IIa	C
Целесообразность закрытия ДМЖП должна быть обсуждена у пациентов с резидуальным ДМЖП и значительной объемной перегрузкой ЛЖ, а также у пациентов, которым проводится вмешательство на ПК.	IIa	C
У пациентов с устойчивой ЖТ, которым выполняется хирургическая или чрескожная замена ПК, должна быть обсуждена возможность до вмешательства выполнить катетерное картирование и прерывание связанных с ЖТ истмусов до или во время вмешательства на клапане.	IIa	C
Электрофизиологическое исследование, включая ПЭС, должна рассматриваться с целью стратификации риска ВСС у пациентов с дополнительными факторами риска (дисфункция ПЖ/ЛЖ, неустойчивая симптомная ЖТ, продолжительность комплекса $\geq$ QRS 180 мс, обширный фиброз ПЖ по данным МРТ).	IIa	C
Имплантация ИКД должна быть обсуждена у некоторых пациентов с тетрадой Фалло, имеющих множественные факторы риска ВСС, включая дисфункцию ЛЖ, неустойчивую симптомную ЖТ, продолжительность комплекса $\geq$ QRS 180 мс, значимый фиброз ПЖ по данным МРТ или индукцию ЖТ при ПЭС.	IIa	C
Катетерная или хирургическая абляция по поводу симптомной мономорфной устойчивой ЖТ может быть рассмотрена у пациентов с сохраненной функцией обоих желудочков, в качестве альтернативы ИКД, при условии, что вмешательство будет выполнено в специализированных учреждениях и удалость достигнуть конечных точек абляции (например, невозможность индуцировать аритмию, наличие блокады проведения по линиям абляции).	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций; ^б — уровень доказательности; ^с — фракция регургитации по данным МРТ >30 -40%; ^д — максимальная скорость >3 м/с; ^е — пациенты с предшествующим вмешательством на ВТПЖ с использованием гомографтов, протезов на основе яремной вены быка, биопротезов/кондуитов; ^г — подтверждено повторными измерениями.

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПР — пульмональная регургитация, ПЭС — программируемая электрокардиостимуляция, ТР — трикуспидальная регургитация.

4.10.5. Показания к ЭФИ и имплантации ИКД

ИКД следует имплантировать для вторичной профилактики ВСС (пациенты с остановкой сердца или устойчивой ЖТ) (класс рекомендаций IC). Показания к имплантации ИКД с целью первичной профилактики окончательно не установлены, до настоящего времени не разработана идеальная система стратификации риска. Пациентам с необъяснимыми синкопальными состояниями и дисфункцией желудочков или другими факторами риска ВСС необходимо проводить исследование гемодинамики и ЭФИ. При отсутствии обратимой причины следует рассмотреть возможность имплантации ИКД (см. Раздел 3.4.2) [260, 261].

4.10.6. Наблюдение

Всем пациентам с ТФ показано наблюдение у кардиолога в специализированных центрах, которое — у большинства больных — должно осуществляться ежегодно. При осмотрах необходимо оценивать наличие осложнений, перечисленных в Разделе 4.10.2. Всем пациентам необходимо выполнять МРТ через определенные временные интервалы, в зависимости от выявленной патологии.

4.10.7. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: для пациентов с корригированным пороком, сохранной гемодинамикой и отсутствием клинических проявлений ограничения отсутствуют. Пациенты с высоким риском аритмий/ВСС, пациенты с выраженной дисфункцией обоих желудочков, и пациенты с выраженной аортопатией восходящего отдела нуждаются в ограничении физических нагрузок до низкоинтенсивных и отсутствии изометрических нагрузок.

- Беременность: при отсутствии коррекции имеется высокий риск осложнений и смерти матери и плода. Риск беременности у пациенток с корригированным пороком зависит от состояния гемодинамики (он низок у пациенток с хорошей гемодинамикой). При наличии значимых резидуальных изменений существует риск нарушений ритма и правожелудочковой СН. Беременность, по-видимому, не оказывает неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему в отдаленном периоде [262] (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.1.1. Атрезия легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки

4.1.1.1. Введение и общие положения

Взрослые пациенты с атрезией ЛА в сочетании с ДМЖП представляют собой неоднородную популяцию в зависимости от особенностей анатомии, физиологии и предыдущих вмешательств. Пациенты с атрезией ЛА + ДМЖП имеют внутрисердечную анатомию подобную ТФ, но у них отсутствует прямая коммуникация между ПЖ и ЛА. Часто встречается микроделеция 22q11.2 (аномалии лица, глухота, задержка развития) [263]. Варианты строения ЛА при атрезии ЛА+ДМЖП определяют клиническое течение в тактику лечения (сложное строение сосудистого русла легких могут сделать коррекцию малоперспективной или невозможной).

Пациенты с врожденными аномалиями сердечных камер и соединений и/или одножелудочковой физиологией будут обсуждаться в соответствующих разделах.

Существует три типа системы ЛА:

- Унифокальный с конфлюэнтными (сливающимися) ЛА достаточных размеров, легочное кровоснабжение через ОАП.
- Мультифокальный с конфлюэнтными, но гипоплазированными ЛА (в виде “чайки”) кровоснабжение осуществляется через множественные большие БАЛКА.
- Мультифокальный с неконфлюэнтными или отсутствующими ЛА, кровоснабжение через БАЛКА.

Хирургическое лечение является предметом серьезных дискуссий из-за отсутствия консенсуса относительно оптимального метода лечения.

Пациентам с конфлюэнтными ЛА достаточных размеров и наличием легочного ствола, обычно с атрезией клапана, возможно выполнить коррекцию, как при ТФ с применением трансаннулярной пластики. Пациентам с ЛА достаточных размеров, но с отсутствием легочного ствола следует выполнить коррекцию с использованием кондуита между ПЖ и ЛА. Пациентам с конфлюэнтными, но гипопластичными ЛА часто требуется наложение системно-легочного анастомоза или реконструкция ВТПЖ (без закрытия ДМЖП), что может способствовать росту ЛА, а на более поздней стадии они могут быть рассмотрены как кандидаты для коррекции с использованием клапаносодержащего кондуита. Пациенты с неконфлюэнтными ЛА и адекватным, но не избыточным, легочным кровотоком в детстве, могут достигнуть взрослого возраста без операции. Существуют сторонники этапного подхода к этой последней, представляющей сложность группе детей. Выполнение унифокализации легочного кровотока, в перспективе позволяет выполнить радикальную коррекцию с использованием кондуита [264].

4.1.1.2. Клинические проявления и естественное течение

У взрослых, которым ранее была выполнена коррекция, клинические проявления такие же, как при ТФ (см. Разделы 4.10 и 4.14). Неоперированных пациентов беспокоит одышка при физических нагрузках, утомляемость и прогрессирующий хронический цианоз вследствие уменьшения легочного кровотока из-за стеноза коллатералей, стеноза ЛА, повышения ЛСС или увеличения конечно-диастолического давления в желудочке [265]. Цианоз в конечном итоге приведет к полиорганной дисфункции (см. Раздел 3.4.8). У пациентов, которым не выполнялась хирургическая коррекция, могут возникнуть осложнения:

- Кровохарканье вследствие разрыва обычно мелких коллатеральных сосудов и/или мелких тромбозов в системе ЛА.
- Хроническая СН обычно многофакторна и может быть вызвана хроническим цианозом, предшествующим увеличением объема легочного кровотока, повышением ЛСС, дисфункцией ПЖ, АР и другими причинами.
- Прогрессирующая дилатация восходящей аорты с нарастающей АР (диссекция аорты в редких случаях).
- Эндокардит может иметь особенно высокий риск у пациентов со сниженным сердечно-сосудистым резервом и выраженным цианозом.
- Аритмии и ВСС не являются редкостью.
- Сегментарная ЛАГ [46].

4.1.1.3. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

• Клинические данные: у неоперированных пациентов цианоз может быть очень выраженным, даже на фоне минимальных физических усилий. Непрерывный шум в области спины позволяет предположить наличие БАЛКА. На ЭКГ выявляется отклонение электрической оси вправо и ГПЖ. На рентгенограмме грудной клетки выявляется контур сердца в форме “деревянного башмачка” (“пустой” бассейн ЛА) с аномальным обеднением легочного сосудистого рисунка (чередующееся с участками повышенной васкуляризации вследствие наличия БАЛКА).

• ЭхоКГ: полученные данные у оперированных зависят от типа коррекции (см. Разделы 4.10 и 4.14). У неоперированных пациентов выявляется отсутствие прямого кровотока из ПЖ в ЛА, на нескольких участках в цветном доплерографическом режиме могут быть видны непрерывные потоки от БАЛКА. 3D ЭхоКГ может помочь в определении патологической анатомии, оценить размеры и функцию желудочков. Чреспищеводная ЭхоКГ может быть полезной у некоторых пациентов для оценки анатомии клапана, когда трансторакальное исследование затруднено или имеется подозрение на ИЭ [266].

• МРТ, КТ и катетеризация сердца требуются для уточнения источника легочного кровотока и размеров ЛА, для оценки БАЛКА и состояния гемодинамики. У пациентов после хирургической коррекции показания к МРТ такие же, как при ТФ (для оценки объемов и функции ПЖ, ПР, размеров, формы и состояния ЛА, размера восходящей аорты и для резидуальных шунтов (Qr:Qs)). 3D-ротационная ангиография и 3D наложение изображений, а также синтез результатов рентгеновской и МРТ томографии помогают в точности оценки данных [267].

4.1.1.4. Хирургическое/катетерное вмешательство

Относительно наблюдения и вмешательств у пациентов с коррекцией по типу Фалло с трансаннулярной пластикой, см. Раздел 4.10; относительно пациентов с кондуитом ПЖ-ЛА, см. Раздел 4.14.

Состояние пациентов с атрезией ЛА + ДМЖП, которым не выполнялось вмешательство ранее, а также с паллиативной коррекцией в анамнезе может быть улучшено с помощью современных хирургических или интервенционных процедур [268, 269]. У пациентов с конфлюэнтными ЛА достаточного размера и пациентов с БАЛКА, анатомически подходящих для унифокализации, у которых не развилась выраженная легочная васкулярная болезнь вследствие протективных стенозов, должна быть обсуждена возможность хирургического лечения. Однако многие из неоперированных пациентов, могут быть не подходящими для хирургической коррекции, вследствие сложности строения их легочных сосудов. Важно понимать, что хотя операция может улучшить клиническое состояние и прогноз (последнее является чисто умозрительным), она также является основной причиной смертности.

Катетерные вмешательства могут включать баллонную дилатацию/стентирование коллатеральных сосудов с целью увеличения легочного кровотока [270]. С другой стороны, пациентам с тяжелым кровохарканьем может потребоваться эмболизация отделяемыми спиралями разорванных коллатеральных сосудов.

Выживаемость определяется сложностью аномалий сосудов легких и результатами хирургической коррекции. Выживаемость при паллиативных вмешательствах существенно ниже и составляет ~60% при 20-летнем наблюдении. Трансплантация комплекса сердце-легкие может быть возможной опцией для очень небольшого количества пациентов.

4.1.1.5. Наблюдение

Пациенты с атрезией ЛА + ДМЖП должны регулярно наблюдаться в специализированном учреждении (как минимум, ежегодно). Тактику ведения пациентов с мультиорганным поражением, связанным с цианозом (см. Раздел 3.4.8).

Пациенты с сегментарной ЛАГ могут быть рассмотрены для таргетной терапии; см. Раздел 3.4.3 [271, 272].

Такие симптомы, как одышка, нарастание цианоза, изменение характера шума шунта, СН или аритмии, заслуживают особого внимания и должны требовать скорейшего рассмотрения и оценки для вмешательства.

4.1.1.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациентам с отличными гемодинамическими показателями следует рекомендовать выполнение регулярных физических нагрузок, избегая чрезмерного изометрического напряжения. У пациентов с менее оптимальной гемодинамикой должно быть больше функциональных ограничений. Следует избегать чрезмерных нагрузок, но регулярные низкоинтенсивные физические нагрузки (ходьба, плавание, даже езда на велосипеде) пациентам следует рекомендовать.

- Беременность: риск беременности у пациентов с хирургической коррекцией, хорошими гемодинамическими показателями и отсутствием в анамнезе аритмий низкий. Риск возрастает с появлением гипоксемии, ЛАГ, дисфункции желудочков, симптомов СН и аритмий (см. Раздел 3.5.7). Поскольку микроделеция 22q11 встречается достаточно часто при этом пороке, следует провести соответствующее обследование до наступления беременности.

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.12. Транспозиция магистральных артерий

4.12.1. Введение и основные положения

ТМА характеризуется АВ-конкордантностью и предсердно-желудочковой дискордантностью: аорта берет начало в ПЖ, а ЛА — из ЛЖ. ТМА называют простой в отсутствие ассоциированных врожденных аномалий; ТМА называют сложной при наличии ассоциированных врожденных пороков: ДМЖП (~45%), обструкция ВТЛЖ (~25%) и коарктация аорты (~5%). Отдаленный прогноз при сложной ТМА, несмотря на проведенную коррекцию, хуже, чем при простой ТМА.

Этиология ТМА неизвестна, а патогенез не установлен. Семейные случаи известны, но они очень редки. Имеется преобладание мужчин в соотношении 2:1.

Естественное течение крайне неблагоприятно, и достижение зрелого возраста в отсутствие хирургической коррекции представляет собой исключение. Достигнут прогресс в методах хирургического лечения: от процедуры переключения предсердий до переключения артерий, а при сложных ТМА используют технику Раствелли.

Схема хирургических подходов и их осложнения при ТМА представлены на рисунке 9.

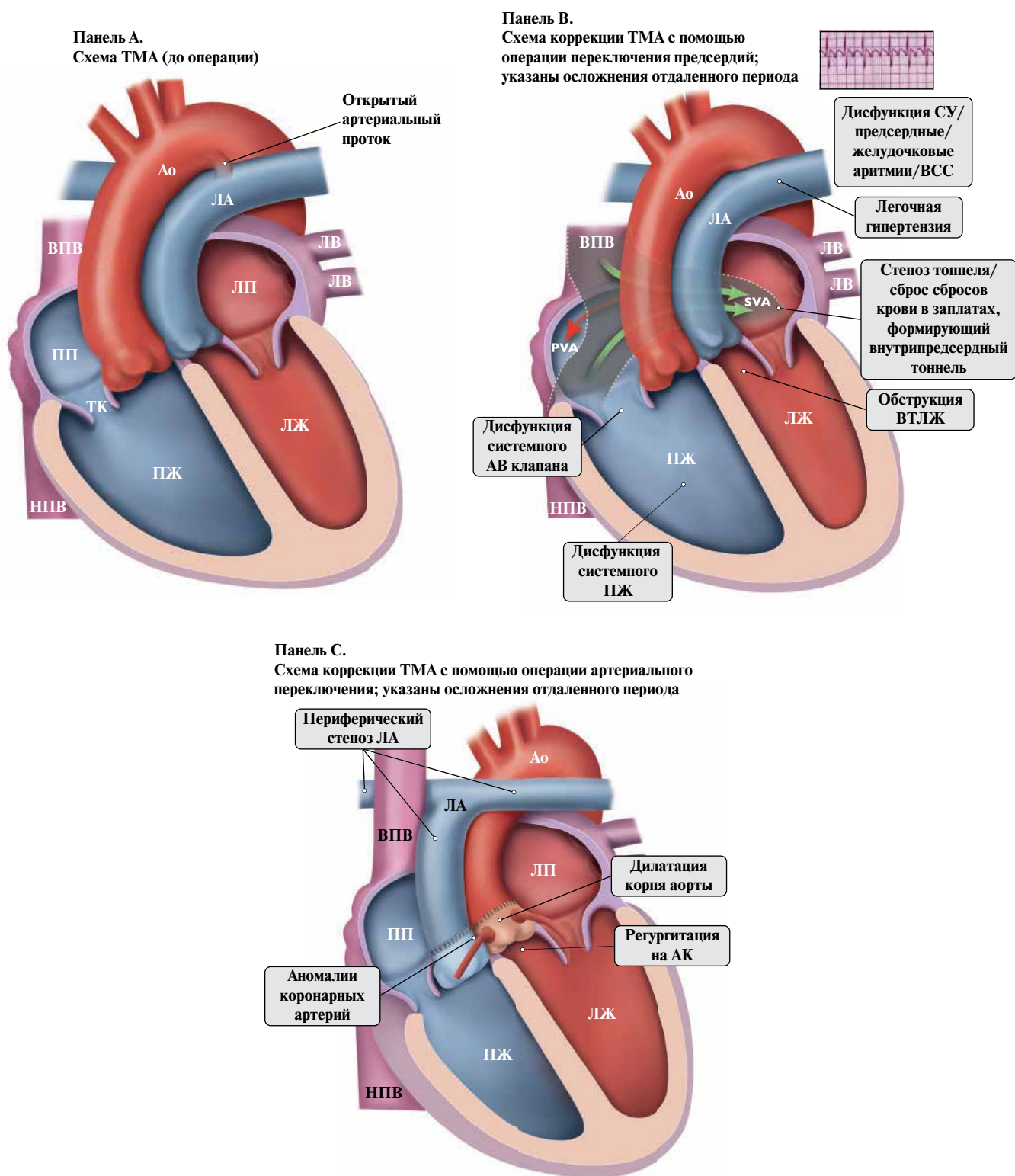


Рис. 9. Ведение пациентов с ТМА: осложнения отдаленного периода, требующие наблюдения.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АК — аортальный клапан, Ао — аорта, ВПП — верхняя полая вена, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛВ — легочная вена, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НПП — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СУ — синусовый узел, ТК — трикуспидальный клапан, ТМА — транспозиция магистральных артерий.

4.12.2. Операция переключения предсердий

4.12.2.1. Клинические проявления после операции переключения предсердий

Пациентам старшего возраста с простой ТМА выполняют операцию Мастарда или Сеннинга. Самыми частыми осложнениями является:

- Дисфункция и недостаточность системного ПЖ.
- Вторичная прогрессирующая ТР (системный АВ клапан).

• Брадикардия и хронотропные изменения вследствие утраты синусового ритма; АВ проведение обычно сохранено.

• Суправентрикулярные тахикардии, чаще всего — трепетание, исходящее из кавотрикуспидального истмуса, а также вследствие макро ре-ентри, обусловленного хирургическим вмешательством; ФП может возникать у пациентов старшего возраста. Высокая частота сердечных сокращений обычно плохо переносится, вследствие невозможности увеличения преднагрузки. Брадикардия, обусловленная дисфункцией синусового узла, может способствовать возникновению ПТ.

• ЖТ: первичные полиморфные ЖТ или ФЖ вследствие нарушения функции желудочков и механизмов, обусловленных наличием СН, или мономорфные ЖТ в результате ре-ентри после выполнения хирургической коррекции сложных ТМА; вторичные ЖТ или ФЖ, которым предшествовали суправентрикулярные тахикардии (СВТ) с высоким проведением и ишемией миокарда вследствие очень низкого ударного объема, ассоциированного с СВТ.

- Стеноз тоннеля, верхнего (чаще) или нижнего.
- Сброс крови на заплате, формирующей внутрипредсердный тоннель, либо слева направо, приводящее к увеличению легочного кровотока, либо справа налево при наличии дистальной обструкции, что ведет к цианозу или парадоксальным эмболиям.

• Обструкция венозного возврата, наиболее часто — в области впадения легочных вен в предсердие/ПЖ.

• Обструкция ВТЛЖ может возникнуть вследствие выбухания межжелудочковой перегородки в сторону ЛЖ, сообщающегося с ЛА, часто ассоциированного с передним систолическим движением митрального клапана.

• ЛГ, проявляющаяся иногда через несколько десятилетий после операции переключения предсердий; она обычно посткапиллярная [273], однако возможно развитие и ЛАГ.

• Смерть вследствие СН или ВСС, вероятно, обусловленная нарушениями ритма.

По данным крупных исследований с периодом наблюдения до 40 лет, выживаемость составляет 60–75% [274, 275]. При этом неосложненная выживаемость составляет всего 20% [276, 277]. Толерантность

к физическим нагрузкам обычно снижена за счет неадекватного повышения сердечного выброса: хронотропная некомпетентность, снижение преднагрузки в результате стеноза и/или ригидности тоннелей, присущих операции переключения предсердий, и нарушения функции ПЖ.

4.12.2.2. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

Клиническая оценка должна включать выявление признаков венозного застоя. Отек в области головы и шеи являются признаками рестрикции кровотока на уровне верхнего сегмента предсердного венозного тоннеля. Отеки ног, варикозное расширение вен, гепатомегалия и цирроз печени наблюдаются при рестрикции кровотока на уровне нижнего сегмента предсердного венозного тоннеля. Стеноз, и даже полная обструкция, могут быть бессимптомными вследствие эффективной циркуляции, осуществляемой по парной или полунепарной венам.

Систолический шум изгнания свидетельствует о наличии подклапанной обструкции выносящего тракта, а систолический шум регургитации — о недостаточности системного ТК. На ЭКГ имеются признаки ГПЖ и нередко — замещающий ритм с узкими комплексами QRS без зубцов R.

• ЭхоКГ является основным диагностическим методом, дающим возможность оценить размер и систолическую функцию системного и легочного желудочков, наличие обструкции в выносящем тракте, ТР, сброс в области внутрипредсердной заплаты или стеноз предсердных тоннелей и венозный возврат. Признаки ЛГ обычно выражены слабо — сниженное уплощение межжелудочковой перегородки в систолу и расширение ЛА — и их сложно распознать. Подозрение на ЛГ диктует необходимость катетеризации полостей сердца с целью ее исключения, поскольку ЛГ может повлиять на лечение. Контрастное исследование может выявить наличие сброса в тоннеле — до 50% бессимптомных пациентов — или стеноз тоннелей [278]. Введение контраста в верхнюю конечность часто не выявляет фистулу нижнего венозного кондуита; его можно исключить только с помощью введения контраста в бедренную вену. Чреспищеводная ЭхоКГ позволяет оценить состояние кондуитов.

• МРТ позволяет более надежно и достоверно количественно оценить систолическую функцию системного ПЖ, чем ЭхоКГ, а также состоятельность предсердных кондуитов. Можно точно измерить размеры крупных артерий; аномально широкая ЛА и/или большой подплевмональный ЛЖ могут свидетельствовать о наличии ЛГ. Можно количественно оценить сброс, обусловленный фистулой заплаты (Qp:Qs). Небольшой сброс крови в заплате, формирующий внутрипредсердный тоннель, не приво-

дящий к значимому шунтированию крови, трудно выявить с помощью МРТ (преимущество имеет контрастное исследование при ЭхоКГ). Позднее контрастирование с гадолинием системного ПЖ имеет прогностическое значение [279].

- Исключение стенозов тоннелей или сбросов крови в заплаты, формирующий внутрисердечный тоннель (и их коррекция) необходимы до проведения имплантации ЭКС/ИКД. Альтернативой МРТ или КТ сердца для оценки верхнего кондуита является введение контраста в правую руку и флуороскопия.

- КРТ важна при длительном наблюдении для динамической оценки толерантности к нагрузке и хронотропной некомпетентности. Она также может выявить сброс крови в области внутрисердечной заплаты, которое не имеет клинических проявлений в покое.

- Некоторым пациентам показано холтеровское ЭКГ мониторингирование и ЭФИ при подозрении на брадикардию и/или трахиаритмии.

- Катетеризация полостей сердца показана, если результаты неинвазивного обследования неинформативны, либо при подозрении на наличие ЛГ (см. Раздел 3.3.5).

4.12.2.3. Медикаментозное лечение

- Систолическая дисфункция системного ПЖ: не доказано, что терапия иАПФ, БРА, бета-блокаторами или антагонистами альдостерона — по отдельности или в комбинации — способствует улучшению прогноза [280]. Поэтому в настоящее время нет убедительных рекомендаций по возможности и необходимости использования данной терапии.

- Недостаточность системного ПЖ: при выраженной СН терапия диуретиками способствует улучшению симптоматики. Хотя не было продемонстрировано положительного эффекта обычной медикаментозной терапии у пациентов с системным ПЖ, у большинства больных с клиническими проявлениями можно достичь улучшения на фоне назначения “классической” терапии по поводу СН.

- Нарушения ритма: препараты, способствующие уменьшению частоты сердечных сокращений, следует использовать с осторожностью, поскольку после переключения предсердий пациенты склонны к развитию брадикардии и дисфункции синусового узла.

- ЛГ: до начала терапии необходимо установить точные механизмы ЛГ. Наиболее частым вариантом, по-видимому, является посткапиллярная ЛГ, возникающая в отдаленном периоде после операции переключения предсердий, соответственно, таким пациентам противопоказано назначение специфических вазодилаторов, однако прекапиллярная ЛГ так может присутствовать. В связи с этим крайне важно провести тщательную оценку гемодинамики.

4.12.2.4. Хирургические/катетерные вмешательства ЭФИ, абляция, СРТ и ИКД.

Общие принципы, единые и для пациентов после процедуры переключения предсердий, представлены в Разделе 3.4.2 [32, 37].

- ЭФИ и вмешательства сложны из-за того, что тоннели могут перекрывать нормальный доступ к предсердиям. Основным механизмом возникновения суправентрикулярных аритмий — ТП, исходящее из кавотрикуспидального истмуса — нередко требует пункции тоннеля, чтобы достичь истмуса. Обычный ретроградный трансортальный доступ у взрослых обычно невозможен. Рекомендуется выполнять доступ под контролем чреспищеводной ЭхоКГ, при необходимости пункции тоннеля. ПЭС с целью стратификации риска не показана.

- Кардиостимуляторы: см. Раздел 3.4.2.

Показания к вмешательствам суммированы в таблице “Рекомендации по проведению хирургических и катетерных вмешательств при ТМА после операции переключения предсердий”.

Рекомендации по проведению хирургических и катетерных вмешательств при ТМА после операции переключения предсердий

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Показания к хирургическим вмешательствам		
Симптомным пациентам с обструкцией легочных вен предсердия, рекомендовано хирургическое лечение (катетерное вмешательство обычно невозможно).	I	C
Симптомным пациентам со стенозом тоннеля и невозможности катетерного вмешательства рекомендовано хирургическое лечение.	I	C
Симптомным пациентам с сбросом крови на заплате, формирующей внутрисердечный тоннель, и невозможности катетерного вмешательства рекомендовано хирургическое лечение.	I	C
У пациентов с выраженной регургитацией системного АВ клапана (трикуспидального) в отсутствие выраженной систолической дисфункции желудочка (ФВ >40%) должна быть обсуждена целесообразность проведения пластики или замена клапана, вне зависимости от наличия симптомов.	IIa	C
Суживание легочной артерии как метод тренировки ЛЖ перед операцией артериального переключения у взрослых пациентов не рекомендуется.	III	C
Показания к катетерному вмешательству		
Симптомным пациентам со стенозом тоннеля рекомендовано стентирование при условии технической возможности.	I	C
Симптомным пациентам с сбросом крови на заплате, формирующей внутрисердечный тоннель, и цианозом в покое или при физической нагрузке, или при наличии обоснованных подозрений на парадоксальную эмболию рекомендовано стентирование (с покрытием) или закрытие с помощью устройства при наличии технической возможности.	I	C

Симптомным пациентам с сбросом крови на заплате, формирующей внутрипредсердный тоннель, обусловленными шунтированием крови слева направо, рекомендовано стентирование (с покрытием) при наличии технической возможности.	I	C
Бессимптомным пациентам с дефектом заплаты, сопровождающейся объемной перегрузкой желудочков вследствие шунтирования крови слева направо, должно быть выполнено стентирование (с покрытием) или закрытие устройством, при наличии технической возможности.	Ila	C
У пациентов с сбросом крови на заплате, формирующей внутрипредсердный тоннель, которым требуется ПЭКС/ИКД, должна быть обсуждена целесообразность проведения закрытия дефекта заплаты с помощью стента с покрытием при наличии технической возможности, до введения трансвенозных электродов.	Ila	C
У асимптомных пациентов с дефектом заплаты и отсутствием клинических проявлений может быть обсуждено проведение стентирования при наличии технической возможности.	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, ПЭКС — постоянная электрокардиостимуляция, ФВ — фракция выброса.

4.12.3. Операция артериального переключения

4.12.3.1. Клинические проявления после артериального переключения

Взрослым пациентам молодого возраста с простой ТМА, наиболее вероятно, будет выполнена операция артериального переключения. Наиболее частыми осложнениями являются:

- Дилатация корня нео-аорты, приводящая к АР.
- Подклапанный стеноз ЛА и стеноз ветвей ЛА (одно- или двухсторонний), вследствие расположения бифуркации ЛА перед восходящей аортой согласно технике Лекомта, а также дилатация корня нео-аорты.
- Дисфункция ЛЖ и желудочковые аритмии встречаются редко, но могут возникать; они могут быть обусловлены нарушениями коронарного кровотока [281] при реимплантации КА в нео-аорту.
- Острый угол дуги аорты, что может вести к функциональной обструкции и гипертензии.

Отмечается высокая выживаемость до 30 лет (>90%) [282], бессобытийная выживаемость составляет 60-80% [283-285]. Подавляющее большинство этих пациентов имеет бессимптомное течение. Как правило, у них несколько снижена переносимость физических нагрузок, но она может быть и нормальной. Частота возникновения осложнений со стороны КА в отдаленном периоде также очень

невелика [286, 287], что ставит под сомнение необходимость рутинного обследования для их выявления.

4.12.3.2. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3. *Возможно наличие признаков АР и ПС.*

- ЭхоКГ является основным методом диагностики, позволяющим оценить: сократительную функцию ЛЖ (глобальную и региональную); наличие стенозов в области анастомозов артерий, чаще всего, ПС; регургитацию на нео- АК; размер корня нео-аорты и проксимальной части восходящей аорты; ангуляцию дуги аорты. Осуществляется также оценка систолической функции ПЖ и, при возможности, необходимо измерить пиковое систолическое давление в ПЖ (скорость ТР). ЭхоКГ визуализация бифуркации и обеих ветвей обычно невозможна вследствие ее расположения сразу за грудиной.

- Стресс-ЭхоКГ назначают для оценки стресс-индуцированных нарушений локальной сократимости.

- МРТ обеспечивает более надежную количественную оценку объемов желудочков, ФВ, дилатацию нео-аорты или регургитацию. Возможна визуализация ствола ЛА и ее ветвей и их расположение относительно (расширенного) корня нео-аорты. Возможно рассчитать распределение кровотока в правом и левом легком. Стресс-тест, при наличии клинических показаний, является альтернативной методикой для оценки перфузии миокарда и возможных нарушений коронарного кровотока.

- КТ имеет преимущество для неинвазивной визуализации КА, включая их устья, при подозрении на стеноз. Данные о низкой частоте осложнений со стороны КА ставят под сомнение необходимость рутинного обследования для выявления патологии КА (с помощью любого метода) [286, 287].

- Ядерные методики более не используются в качестве первой линии из всех визуализирующих методов, однако могут быть использованы, когда другие методы недоступны или недостаточно информативны.

- Катетеризация сердца, включая коронароангиографию, показана в случае дисфункции ЛЖ и подозрении на ишемию миокарда. В случае выраженного стеноза ветви ЛА и подозрении на ЛАГ показана катетеризация полостей сердца.

4.12.3.3. Хирургические/катетерные вмешательства

Показания к вмешательствам приведены в таблице “Рекомендации по инвазивным вмешательствам при ТМА после операции артериального переключения”.

Рекомендации по инвазивным вмешательствам при ТМА после операции артериального переключения

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Стентирование или хирургическое лечение (в зависимости от субстрата) рекомендованы при стенозе коронарных артерий, вызывающих ишемию.	I	C
Должна быть обсуждена целесообразность оперативного вмешательства на корне нео-аорты при ширине корня нео-аорты >55 мм при условии среднего роста взрослого человека (относительно протезирования АК в нео-аорте по поводу выраженной АР см. рекомендации по клапанным порокам сердца, особые ситуации ^c).	IIa	C
Должна быть обсуждена целесообразность выполнения стентирования по поводу стеноза ветви ЛА, вне зависимости от наличия симптомов, если сужение диаметра составляет >50% и систолическое давление в ПЖ >50 мм рт.ст. и/или имеется снижение перфузии легких.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности; ^c — при принятии решения об оперативном вмешательстве на основании рекомендаций ЕОК 2017г по клапанным порокам сердца [25] следует учитывать, что в данном случае речь идет о повторной операции, которая технически является более сложной.

Сокращения: АК — аортальный клапан, АР — аортальная регургитация, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек.

Обструкция ВТПЖ может быть подклапанной, клапанной (оба варианта встречаются редко) или надклапанной (наиболее частый вариант). Показания к лечению такие же, как приведенные в Разделе 4.8, однако анатомические особенности могут потребовать различных подходов.

4.12.4. Операция Растелли

4.12.4.1. Клинические проявления после операции Растелли

У взрослых пациентов с ТМА, ДМЖП и ПС (сложная транспозиция) часто в анамнезе имеется перенесенная коррекция по типу операции Растелли. Заплата в области ДМЖП направляет кровь из ЛЖ в аорту, а ПЖ соединен с ЛА кондуитом, содержащим клапан. Варинатами операции Растелли, основанными на том же принципе, являются пластика на уровне желудочков и операция Никайдо.

Частыми осложнениями являются:

- Стеноз или регургитация в кондуите между ПЖ и ЛА.
- Обструкция ВТЛЖ, т.е. обструкция кровотока из ЛЖ в аорту.
- Резидуальный ДМЖП.
- АР.
- Дисфункция ЛЖ.
- Нарушения ритма, как желудочковые, так и суправентрикулярные.

- Эндокардит с поражением кондуита.
- Смерть, включая ВСС (аритмии), и смерть от СН.

По данным немногих наблюдательных исследований 20-летняя выживаемость составляет <60%, а 20-летняя бессобытийная выживаемость — 20-30%. Необходимость замены кондуита между ПЖ и ЛА является самым частым показанием к повторным операциям. Вторым по частоте показанием является коррекция обструкции ВТЛЖ, затем идет закрытие резидуального ДМЖП [288]. Относительно часто встречается эндокардит с поражением клапан-содержащего кондуита.

Отмечается незначительное или умеренное снижение толерантности к физическим нагрузкам. Большинству пациентов, перенесших операцию Растелли или аналогичные вмешательства, требуется повторная операция или чрескожное вмешательство.

4.12.4.2. Диагностика

Общие принципы приведены в Разделе 3.3.

Объективные данные могут свидетельствовать о стенозе кондуита, наличии резидуального ДМЖП, ТР, митральной или АР.

- ЭхоКГ: необходимо оценить соединение между расположенным сзади ЛЖ и находящемся впереди (вследствие ТМА) АК, функцию АК и диаметр корня аорты. Допплеровское исследование должно помочь визуализировать и оценить анатомию и функцию кондуита между ПЖ и пульмональным стволом. Крайне важно определить давление в ПЖ с помощью доплеровского исследования с оценкой скорости струи ТР, поскольку данные доплера нередко переоценивают значение градиента давления в кондуите между ПЖ и ЛА.

- МРТ обеспечивает более точную количественную оценку объемов желудочков, диаметра аорты и ФВ. Также МРТ позволяет легко оценить и измерить кондуит между ПЖ и ЛА и оценить периферические ЛА, которые иногда трудно визуализировать с помощью ЭхоКГ. При наличии резидуального ДМЖП можно рассчитать Qp:Qs.

- Катетеризация сердца может потребоваться для гемодинамической оценки стеноза кондуита. Ангиография поможет оценить уровень стеноза и наличие периферических стенозов ЛА.

4.12.4.3. Хирургические/катетерные вмешательства

Относительно показаний к коррекции стеноза кондуита см. Раздел 4.14.

Если шунтирование слева направо через резидуальный ДМЖП приводит к появлению симптомов или существенной объемной перегрузке ЛЖ, следует выполнить хирургическое/чрескожное вмешательство (уровень рекомендаций IC).

4.12.5. Наблюдение (независимо от типа реконструктивной операции)

Все пациенты с ТМА, независимо от типа операции, должны наблюдаться ежегодно в специализированных центрах, где особое внимание должно уделяться ранее упомянутым особенностям (см. Разделы 4.12.2.1, 4.12.3.1 и 4.12.4.1).

4.12.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/беременность/профилактика ИЭ: см. Разделы 3.4.6, 3.5.5 и 3.5.7.

4.13. Корригированная транспозиция магистральных артерий

4.13.1. Введение и общие положения

Корригированная ТМА, или дискордантное предсердно-желудочковое и желудочково-артериальное соединение, является редким врожденным пороком. Желудочки инвертированы, аорта отходит от ПЖ и расположена спереди (обычно с левой стороны), а ЛА отходит от ЛЖ и расположена сзади (обычно с правой стороны). Аномальные соединения с “двойной” дискордантностью могут присутствовать при нормальном или зеркальном расположении предсердий. Аномальная ориентация основание-верхушка, особенно декстрокardia (верхушка сердца направлена вправо) встречается часто (20%). Сопутствующие поражения встречаются часто (80-90%): ДМЖП (70%), ПС (40%), дисплазия системного ТК (например, Эбштейно-подобная мальформация).

Расположение АВ узла (иногда множественных АВ узлов) и пучка Гиса, часто является аномальным и приводит к нарушениям АВ проводимости. Передне-латеральное смещение уязвимого пучка Гиса важно распознать в время ЭФИ и катетерных вмешательств.

4.13.2. Клинические проявления и естественное течение

Естественное течение и клинические проявления порока определяются сопутствующими аномалиями. Все пациенты с сочетанными пороками, достигшие зрелого возраста, либо были прооперированы (закрытие ДМЖП, коррекция ПС или, реже, пластика или замена ТК) либо имеют сбалансированную физиологию. У пациентов с изолированной корригированной ТМА редко развиваются осложнения до достижения ими зрелого возраста.

Поздние осложнения включают:

- Дисфункция и недостаточность системного ПЖ.
- Прогрессирование ТР (системный АВ клапан).
- Обструкция ВТЛЖ.
- Полная АВ блокада (2% в год); чаще возникает после коррекции ДМЖП и/или замены ТК, может возникнуть во время беременности.
- ЖТ (очень редко).

Ожидаемая продолжительность жизни снижена: ~50% больных с ассоциированными пороками были живы в возрасте 40 лет; без сопутствующих аномалий ~50% пациентов были живы в возрасте 60 лет. Пациенты умирают от застойной СН или умирают внезапно, предположительно, в результате ЖТ/ФЖ, независимо от наличия прогрессирующей СН.

4.13.3. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

- Объективные данные могут включать шумы ТР, ДМЖП и/или ПС.

- На ЭКГ могут выявляться удлинение интервала PR или полная блокада сердца. Раннее возбуждение перегородки слева направо может привести к появлению глубоких зубцов Q в отведениях II, III, aVF и V1-V3. Отсутствие нормального соотношения зубцов в грудных отведениях может проявляться появлением комплекса QR в отведении V1 и комплекса rS в V6. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта имеется у 2-4% пациентов.

- На рентгенограмме грудной клетки может быть видна аномально прямая граница левых отделов сердца за счет положения восходящей аорты слева и спереди, декстропозиция с верхушкой, направленной вправо (20%), или мезокардия (относительно часто).

- ЭхоКГ является ключевым диагностическим методом, выявляющим двойную дискордантность и сопутствующие аномалии (Эбштейно-подобную мальформацию ТК и ТР, ДМЖП, обструкцию ВТЛЖ и ПС). Позволяет провести качественную оценку систолической функции ЛЖ и ПЖ и тяжести ТР.

- МРТ позволяет получить информации об анатомии внутрисердечных структур и магистральных сосудов, а также показана для количественного анализа объемов, массы и ФВ желудочков, поскольку оценка систолической функции системного ПЖ с помощью ЭхоКГ затруднена и менее надежна.

- Холтеровское мониторирование, использование рекордеров и ЭФИ могут быть показаны для выявления аритмий, прогрессирования АВ блокады и оценки риска ВСС.

- Катетеризация сердца показана, если результаты неинвазивного обследования не убедительны или требуется оценка ЛГ (см. Раздел 3.4.5).

4.13.4. Медикаментозное лечение

Нет данных, подтверждающих гипотезу о том, что иАПФ, БРА, бета-блокаторы или антагонисты альдостерона, по отдельности или в комбинации, улучшают исход [280]. Рутинное назначение этих препаратов с целью предупреждения СН или улучшения перспективы не рекомендуется.

- Диуретики могут облегчить симптомы при наличии проявлений СН. Хотя не доказано положи-

тельное влияние медикаментозной терапии, СН, с точки зрения результатов, у пациентов с системным ПЖ, “классические” препараты для лечения СН или назначение БРА могут оказывать некоторое положительное действие у пациентов с выраженными клиническими симптомами [289]. Морфология системного ПЖ не является противопоказанием для применения систем вспомогательного кровообращения. Грубая трабекулярность верхушки ПЖ заслуживает особого внимания, поскольку она может блокировать приточную канюлю. Следует рассмотреть возможность выполнения селективной миоэктомии.

4.13.5. Хирургические/катетерные вмешательства

Катетерные вмешательства могут быть рекомендованы при стенозе ЛА и стенозе кондуита, которые могут быть дилатированы или стентированы. Однако резидуальная обструкция ВТЛЖ может оказывать положительный эффект на дилатированный субаортальный ПЖ и регургитацию на субаортальном АВ (ТК) вследствие смещения перегородки. При возникновении полной АВ блокады, кардиостимуляция является стандартом. Фиксация электрода кардиостимулятора в гладкостенном ЛЖ может быть сложной, что требует использования электродов с активной фиксацией, имеющих на конце спираль, которая фиксируется в миокарде. Имеются данные, свидетельствующие о том, что бивентрикулярная стимуляция со вторым желудочковым электродом через (обычное соединение) коронарный синус позади системного ПЖ, может способствовать лучшему поддержанию систолической функции ПЖ, чем изолированная стимуляция ЛЖ [290].

Рекомендации по инвазивным вмешательствам при корригированной ТМА

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
При наличии симптомов пациентам с тяжелой ТР и нормальной или слегка сниженной систолической функцией системного ПЖ (ФВ >40%) показана замена ТК.	I	C
У пациентов без симптомов с выраженной ТР и прогрессирующей дилатацией системного ПЖ и/или слегка сниженной систолической функцией системного ПЖ (ФВ >40%) может быть рассмотрена возможность замены ТК.	IIa	C
Проведение бивентрикулярной электростимуляции может быть рассмотрено при развитии полной АВ блокады или при доле стимуляции желудочков >40%.	IIa	C
У пациентов с симптомами, тяжелой ТР и более чем легкой сниженной систолической функцией системного ПЖ (ФВ <40%) может быть рассмотрена возможность замены ТК.	IIb	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций; ^б — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ПЖ — правый желудочек, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса.

Самыми спорными вопросами остаются ТР, дисфункция ПЖ и сроки имплантации ТК и/или имплантации ИКД. В отличие от ситуации в педиатрической возрастной группе, в которой двойное переключение является признанным методом лечения, в случае развития недостаточности системного ПЖ, этот подход очень редко бывает успешным у взрослых.

Регургитация на системном (ТК) АВ клапане часто является в фокусе хирургического лечения. Пластика редко бывает выполнимой и как правило, протезирование клапана является методом выбора. Предоперационная ФВ системного ПЖ ≤40%, давление в ЛА >50 мм рт.ст., ФП и СН по New York Heart Association (NYHA) III-IV функциональных классов ассоциированы с отдаленной смертностью [291].

4.13.6. Наблюдение

Пациенты с корригированной ТМА нуждаются в пожизненном ежегодном наблюдении в специализированных по лечению взрослых с ВПС центрах, особенно в связи с возможным развитием нарушений проводимости и дисфункции субаортального желудочка и субаортального АВ клапана. В отношении аритмий см. Раздел 3.4.2.

4.13.7. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: пациентам с симптомами с корригированной ТМА и сохраненной ФВПЖ, должны избегать высокоинтенсивных спортивных нагрузок, и желательно ограничить свою активность умеренно-статическими и умеренно-интенсивными видами спорта. Пациентам, имеющим значимые сопутствующие аномалии и/или снижение сократительной функции субаортального ПЖ, следует ограничивать свою активность до низко-статических и мало интенсивных спортивных нагрузок.

- Беременность: риск зависит от функционального статуса, функции желудочков, функции системного АВ клапана, наличия нарушений ритма (особенно нарушений АВ проведения) и сопутствующих аномалий (см. Раздел 3.5.7).

4.14. Конduit между правым желудочком и легочной артерией

4.14.1. Введение и общие положения

Кондуиты обеспечивают сообщение между ПЖ и ЛА при сложных пороках, когда нет возможности осуществить пластику нативных трактов, включая атрезию ЛА, общий артериальный ствол, ТФ, синдром отсутствия клапана ЛА, операцию Раствелли и операцию Росса.

Типы кондуитов включают клапансодержащие кондуиты (пульмональные или аортальные гомографты, биопротезы, кондуиты из яремной вены бы-

ка (Contegra)) и кондуиты, не содержащие клапан. Идеальных кондуитов не существует. Ограниченная долговечность предполагает раннюю реоперацию. Предикторами несостоятельности кондуитов являются процессы стерилизации/консервации, малый размер кондуита, тип кондуита, младший возраст при имплантации, стеноз ЛА и диагноз транспозиции [269, 292, 293]. По данным наблюдений отсутствие повторных вмешательств по поводу несостоятельности кондуита через 20 лет имело место у 32% и 40% [269, 292].

Осложнения включают прогрессирующую обструкцию с развитием регургитации или без нее, эндокардит, аневризмы и псевдоаневризмы.

Клинические проявления могут включать одышку при физической нагрузке, сердцебиение, синкопальные состояния и ВСС.

4.14.2. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

Объективные данные могут включать дрожание в прекардиальной области, выраженную волну А пульсации яремных вен и систолический шум. Кальцификацию кондуита можно определить по данным рентгенографии грудной клетки.

- ЭхоКГ является основным диагностическим методом, позволяющим определить размер, форму и функцию обоих желудочков, ПР, ТР и ассоциированные поражения. Измерение градиентов кондуите может быть трудным и недостоверным. Давление в ПЖ полученное из скорости ТР следует использовать для оценки стеноза кондуита.

- МРТ используют для количественной оценки стеноза и/или регургитации в кондуите, объемов и массы ПЖ и для оценки состояния ЛА.

- МРТ/КТ позволяют оценить анатомию КА и близость ПЖ/кондуита и других структур к задней поверхности грудины.

- Катетеризация сердца с оценкой гемодинамики всегда требуется, если предполагается вмешательство. Ангиография позволяет определить уровень стеноза, выявить периферические стенозы ЛА, анатомию КА (аномалии/аномальное расположение).

4.14.3. Хирургические/катетерные вмешательства

Баллонная дилатация/имплантация стента безопасны и способствуют удлинению срока службы несостоятельного кондуита [294, 295]. Чрескожная имплантация ПК, в настоящее время стала методом выбора для лечения дисфункции клапана, при наличии технической возможности. Противопоказаниями к этой процедуре являются окклюзия системных вен, активная инфекция, неподходящая анатомия выносящего тракта и особенности анатомии КА (ком-

прессия имплантатом). Предпочтение оперативному вмешательству отдают в тех случаях, когда предполагается дополнительное вмешательство (пластика ТК). Для определения времени повторного вмешательства более важны данные продолжительного наблюдения, чем единичные измерения.

Рекомендации по инвазивным вмешательствам при наличии кондуита между ПЖ и ЛА

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентам с симптомами с СДПЖ >60 мм рт.ст. (возможно ниже в случае сниженного потока) и/или тяжелой ПР ^c следует выполнить инвазивное вмешательство, предпочтительно катетерное (чрескожная имплантация ПК), если оно анатомически возможно.	I	C
При отсутствии симптомов пациентам с выраженной обструкцией ВПЖ и/или выраженной ПР должна быть рассмотрена возможность выполнения инвазивного вмешательства, предпочтительно катетерного (чрескожная имплантация ПК), если оно анатомически возможно, при условии наличия по крайней мере одного из следующих критериев: • Объективное снижение переносимости физических нагрузок (КРТ). • Прогрессирующая дилатация ПЖ, индекс КСО ПЖ ≥80 мл/м² и/или индекс КДО ПЖ ≥160 мл/м² и/или прогрессирование ТР по крайней мере до умеренной. • Прогрессирование систолической дисфункции ПЖ. • Систолическое давление в ПЖ >80 мм рт.ст.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — фракция регургитации по данным МРТ >30-40%.

Сокращения: ВПЖ — выносящий тракт правого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, КРТ — кардиореспираторный тест, КСО — конечный систолический объем, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПР — пульмональная регургитация, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТР — трикуспидальная регургитация.

4.14.4. Наблюдение

Рекомендуется наблюдение в специализированных по лечению взрослых с ВПС центрах не реже одного раза в год. Особое внимание следует уделять переносимости физических нагрузок (КРТ), уровню систолического давления в ПЖ (градиент в кондуите), функции ПЖ, ТР и аритмиям.

4.14.5. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/спорт: при бессимптомные пациенты с легкой обструкцией не нуждаются в ограничениях. Пациенты высокого риска с высоким давлением в ПЖ должны ограничивать свои нагрузки до низкоинтенсивных и избегать изометрического напряжения. Другие пациенты должны ограничивать себя в соответствии с симптомами.

- Беременность: риски для матери и плода определяются имеющимися ВПС и выраженностью об-

струкции ВТПЖ, нарушениями ритма и СН (см. Раздел 3.5.7).

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам высокого риска (см. Раздел 3.4.6).

4.15. Единственный желудочек сердца

В этом разделе рассматриваются неоперированные и оперированные паллиативно пациенты с одножелудочковым сердцем. Пациенты после операции Фонтена см. Раздел 4.16.

4.15.1. Введение и общие положения

Термин “единственный желудочек сердца” объединяет различные пороки развития, при которых отсутствует ПЖ или ЛЖ или если он имеется, то гипоплазирован и не подходит для двухжелудочковой коррекции, такие как:

- Атрезия ТК.
- Варианты синдрома гипоплазии правых отделов сердца, например, атрезия ЛА с интактной межжелудочковой перегородкой.
- Варианты синдрома гипоплазии левых отделов сердца, включая атрезию митрального клапана.
- Двуприточный ЛЖ.
- Двуприточный ПЖ.
- Крайние несбалансированные формы АВ-канала.
- ЕЖС с неопределенной морфологией.

Эти пороки всегда ассоциированы с дополнительными внутри- и/или внесердечными аномалиями, такими как:

- ДМПП, ДМЖП, АВК, ОАП.
- АС (клапанный, подклапанный).
- Аномалии дуги аорты: гипоплазия, перерыв, коарктация.
- Стеноз ЛА (клапанный, подклапанный), атрезия ЛА.
- Аномалии ЛА: периферические стенозы, гипоплазия, одностороннее отсутствие ЛА.
- Дискордантные соединения, неправильное положение магистральных артерий.
- Стенозы АВ клапанов, регургитация, смещение, верхом сидящий клапан
- Лево- или правопредсердный изомеризм, аномальное впадение системных или легочных вен.
- Левая ВПВ, отсутствие безымянной вены, отсутствие правой ВПВ, отсутствие НПВ и ее притоков.
- Аорто-легочные коллатерали.
- Полиспления или аспления.

Детальное анатомическое описание выходит за рамки этих рекомендаций и может быть найдено в руководствах. Из-за отсутствия данных рекомендации основаны, главным образом, на экспертном консенсусе [296-300]. Подавляющему большинству из обратившихся во взрослом возрасте пациентов ранее были выполнены паллиативные вмешатель-

ства с каким-либо типом системно-легочного шунта, кавопульмональный анастомоз (по Гленну) или в настоящее время предпочтительнее операция Фонтена или одна из ее модификации. Последняя описана в Разделе 4.16.

Можно выявить две разные гемодинамические ситуации:

- Отсутствие анатомического препятствия легочному кровотоку: если легочное кровообращение остается немодифицированным (т.е. без хирургического вмешательства), многие пациенты погибнут в детском возрасте вследствие неконтролируемой СН. У оставшихся больных разовьется тяжелая васкулярная болезнь легких. Это и будет основным фактором, определяющим отдаленный результат. Многим в раннем детстве был выполнен бэндинг (суживание) ЛА для ограничения легочного кровотока. Эффективное суживание защищает от развития легочной васкулярной болезни, обеспечения при этом достаточный легочный кровоток, чтобы ограничить степень цианоза. Недостаточное суживание ЛА приведет к избыточному кровотоку в легких и развитию васкулярной болезни, несмотря на бэндинг. При избыточном суживании, легочный кровоток будет снижен, что приведет к тяжелому цианозу.

- Препятствие легочному кровотоку (клапанный и/или подклапанный ПС или атрезия): иногда степень препятствия такова, что легочный кровоток оказывается адекватным (не избыточным, что предупреждает развитие ЛГ, и не слишком ограниченным, т.е. не сопровождающимся выраженным цианозом). Такая сбалансированная ситуация является, скорее, исключением, однако она позволяет достичь зрелого возраста без оперативных вмешательств. У большинства пациентов очень ограниченный легочный кровоток, что требует в детском возрасте наложения системного-легочных шунтов, чаще всего Блелока-Тауссиг (шунт между подключичной и ЛА) или, реже, по Ватерстоуну или Поттсу (между восходящей или нисходящей аортой и ЛА, соответственно). Если шунт между системным кровотоком и ЛА слишком велик, избыточный кровоток приведет к развитию легочной васкулярной болезни во взрослом возрасте. Если шунт слишком мал, у пациента будет выраженный цианоз. После достижения возраста 4-6 мес., возможно наложение анастомоза между ВПВ и ЛА: классический анастомоз Гленна с правой ЛА (исторически), либо анастомоз “конец в бок” с ЛА, который формирует двунаправленный кавопульмональный анастомоз. Адекватный шунт приведет к сбалансированной гемодинамике.

4.15.2. Клинические проявления и естественное течение

В зависимости от величины легочного кровотока, наличия или отсутствия легочной васкулярной

болезни и функции желудочков у пациентов может наблюдаться цианоз разной степени выраженности и застойная СН. Переносимость физических нагрузок, как правило значительно снижена (возможны исключения); могут возникнуть полная АВ блокада, аритмии (суправентрикулярные, но также и желудочковые, ВСС не редкость), инсульт, абсцесс мозга и тромбоэмболии. Эндокардит относительно распространен в этой популяции. Более подробно см. Раздел 3.4.8.

Эндокардит обычно имеется у пациентов с ЕЖС без операции Фонтена. Насыщение артериальной крови кислородом обычно колеблется в пределах 75–85%, однако в исключительных случаях при идеально сбалансированной циркуляции может достигать значений >90%.

У пациентов может наблюдаться развитие обструкции выхода в аорту. Это приведет к гипертрофии желудочка и, в итоге, к снижению сердечного выброса. Прогрессирующая обструкция выхода в ЛА вызовет нарастание цианоза. У пациентов, перенесших операцию Гленна, усугубление цианоза также может быть связано с развитием легочных артериовенозных мальформаций или коллатералей между НПВ и ВПВ.

ЕЖС должен обеспечивать как системный, так и легочный венозный возврат. Такая хроническая объемная перегрузка с высокой вероятностью приведет к недостаточности желудочка на раннем этапе жизни. Может развиваться или прогрессировать регургитация на АВ клапане, если она была ранее. Исходно сниженная толерантность к физическим нагрузкам будет и дальше ухудшаться. В конце концов, может развиваться тяжелая СН в дополнение к цианозу.

В редких случаях, при сбалансированной гемодинамической ситуации, дисфункция желудочка не развивается, и есть сообщения о выживании до пятого, шестого и даже седьмого десятка.

4.15.3. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

Объективные данные включают центральный цианоз, пальцы в форме “барабанных палочек” и нередко асимметрию грудной клетки с формированием “сердечного горба”. Сколиоз является распространенной проблемой. Второй тон сердца обычно однокомпонентный, а остальная аускультативная картина определяется ассоциированными дефектами. На ЭКГ могут выявляться нарушения ритма или проводимости. ПРТ с проведением 2:1 и только умеренной тахикардией можно легко не заметить.

• Трансторакальная ЭхоКГ является ключевым диагностическим методом, позволяющим оценить анатомические особенности и осуществлять наблю-

дение за функциональным состоянием сердца. При проведении ЭхоКГ требуется сегментарный подход; ЕЖС — всегда сложная аномалия, которая может проявляться сочетанием различных нарушений расположения, ориентации и соединений.

Основными параметрами ЭхоКГ/проблемами/элементами в диагностике ЕЖС являются:

- Расположение органов брюшной полости и предсердий.
- Расположение сердца в грудной полости и позиция верхушки.
- Вено-предсердные, предсердно-желудочковые и желудочково-артериальные соединения.
- Данные о морфологии и гемодинамики должны быть получены относительно всех отделов сердца.
- Следует оценить точную анатомию желудочково-артериального соединения и его функциональное состояние, уделяя особое внимание наличию обструкции выхода в аорту или легочной васкулярной болезни.
- Необходимо оценить функцию АВ клапана, особое внимание следует уделять наличию регургитации.
- Функция/гипертрофия желудочка.
- ДМПП/ДМЖП, тип, размер, количество, локализация.
- Восходящая аорта, дуга аорты, нисходящая аорта; выявить/исключить коарктацию.
- ЛА — общий ствол, ветви и источники легочного кровоснабжения.
- Визуализация шунтов (Блелока-Тауссиг, Ватерсоуна и др.).

При отсутствии оптимальной визуализации может потребоваться выполнение чреспищеводной ЭхоКГ.

• МРТ сердца является методом выбора для визуализации экстракардиальной анатомии, включая вено-предсердные и желудочково-артериальные соединения (КТ является альтернативным методом). Можно также получить подробную морфологическую информацию о внутрисердечной анатомии. МРТ также является методом выбора для количественной оценки объемов желудочка, ФВ и относительного распределения кровотока в правом и левом легких.

• Катетеризация полостей сердца требуется при планировании вмешательства для оценки гемодинамики, особенно ЛАГ и градиента на ПК (ЛСС при этом бывает сложно оценить). Это особенно важно, когда пациенты проходят обследование перед операцией Фонтена. Для оценки шунта между системным и легочным кровотоком или шунта Гленна — и их последствий (стенозы ветвей ЛА) и других сосудистых аномалий (артериовенозных коллатералей, фистул и др.) — также может потребоваться катетеризация.

Рекомендации по вмешательствам при ЕЖС

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Взрослым пациентам с неоперированными или оперированными паллиативно ЕЖС, рекомендуется провести тщательную оценку в специализированном центре, включая мультимодальную визуализацию, так же инвазивные методы исследования для того, чтобы определить, возможно ли для них достичь улучшения с помощью хирургического или интервенционного вмешательства.	I	C
Только хорошо отобранных пациентов с симптомами и цианозом, после тщательной оценки (низкий уровень ЛСС, адекватная функция АВ клапана(ов), сохраненная функция желудочка) следует рассматривать в качестве кандидатов для циркуляции Фонтена.	IIa	C
У пациентов с повышенным легочным кровотоком — что маловероятно в зрелом возрасте — следует оценить целесообразность выполнения бэндинга ЛА или усиления натяжения ранее наложенного бандажа.	IIa	C
Пациентам с тяжелым цианозом и сниженным легочным кровотоком, в отсутствие повышенного ЛСС или ЛАД, следует рассмотреть возможность выполнения двунаправленного шунта Гленна.	IIa	C
Пациентам с тяжелым цианозом и сниженным легочным кровотоком, при невозможности выполнения операции Гленна, может быть рассмотрена возможность наложения системно-легочного шунта	IIb	C
Пересадка сердца и пересадка сердца с легких может быть рассмотрена у пациентов с тяжелым клиническим статусом, при отсутствии возможности выполнения традиционного варианта хирургической коррекции.	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ЕЖС — единственный желудочек сердца, ЛА — легочная артерия, ЛАД — артериальное давление в легочной артерии, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

Интервенционное лечение, такое как пульмональная валвулотомия с целью увеличения легочного кровотока при тяжелом ПС, является дискуссионной.

Если клиническая ситуация стабильна, риск (часто высокий) любого хирургического вмешательства, следует очень тщательно соотносить с его возможным положительным эффектом.

Операция Фонтена может быть выполнена только очень тщательно отобранным пациентам (см. Раздел 4.16). Для пациентов с тяжелым цианозом и сниженным легочным кровотоком, в отсутствие повышения ЛСС, наложение двунаправленного шунта Гленна (между ВПВ и ЛА) может быть вариантом. Если системно-легочный шунт (например, артериовенозная подмышечная фистула или системно-ЛА шунт),

является единственной опцией (двунаправленного шунта Гленна невозможно или давление в ЛА недостаточно низкое для этого шунта), преимущество увеличения легочного кровотока следует соотносить с увеличением объемной нагрузки на системный желудочек.

Для трансплантации, предшествующие стернотомии/торакотомии, аорто-пульмональные коллатерали и мультисистемная природа цианотических ВПС, являются техническими и медицинскими проблемами и ограничивают результат.

4.15.4. Консервативное лечение

См. Разделы 3.4.3 и 3.4.8 относительно медикаментозной терапии и значения таргетной терапии при легочной васкулярной болезни.

4.15.5. Наблюдение

Требуется регулярные осмотры в специализированных центрах.

Частота обследований индивидуализирована, но не реже 1 раза в год, с проведением физикального осмотра, измерения сатурации, лабораторных тестов (гематологические показатели, уровень железа, функция печени и почек и т.д.), ЭКГ, рентгенография и ЭхоКГ (см. также Раздел 3.4.8).

МРТ сердца и проба с физической нагрузкой необходимы взрослым пациентам хотя бы однократно, а затем — с интервалами, зависящими от исходных показателей.

4.15.6. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: как правило, у этих пациентов нет повышенного риска смерти во время нагрузок, однако у них существенно снижена переносимость физических нагрузок. Развлекательные занятия спортом можно рассматривать с ограничениями по симптомам.

- Беременность: противопоказана пациентам со значительным снижением легочного кровотока или легочной васкулярной болезнью, а также при нарушении сократительной функции желудочка. Наличие цианоза существенно увеличивает риски для плода, если сатурация кислородом <85% рождение живого ребенка маловероятно (<12%) [106] (см. Раздел 3.5.7).

- Контрацепция: следует избегать приема комбинированных оральных контрацептивов, поскольку они увеличивают риск тромбообразования и тромбозов. Препараты, содержащие только прогестагены и внутриматочные устройства или имплантируемые системы, выделяющие прогестагены, обеспечивают безопасную контрацепцию с меньшим кардиоваскулярным риском.

- Профилактика ИЭ: показан всем пациентам (см. Раздел 3.4.6).

4.16. Пациенты, перенесшие операцию Фонтена

4.16.1. Введение и общие положения

Операция Фонтена была введена в практику в 1968г и стала основным методом лечения для подходящих пациентов с различными ВПС, характеризующимися наличием единственного функционального желудочка (см. Раздел 4.15). Операция состоит в разделении системного и легочного венозного возврата без подлегочного желудочка, и восстанавливает их “последовательно”. С момента появления операции, в ее исходную модификацию был внесен ряд изменений, направленных на оптимизацию системного венозного возврата в ЛА. В настоящее время полное cavoпультмональное соединение заменило атриопультмональное соединение (ушко ПП в ЛА), внутрисердечным (латеральный тоннель) или внесердечным соединением (экстракардиальный конduit) между НПВ и ЛА в сочетании с анастомозом ВПВ и ЛА (двунаправленный анастомоз Гленна) [301]. Такой вариант кровообращения часто формируется в два этапа. Взрослые пациенты с синдромом гипоплазии левых камер сердца составляют небольшую, но постоянно растущую группу. Первые данные, в зрелом возрасте, описывают значительную распространенность неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, при этом, и похоже, что пациенты с синдромом гипоплазии левых отделов сердца в большей степени предрасположены к возникновению осложнений, чем остальные пациенты после операции Фонтена, что требует более тщательного наблюдения и обследования [302].

Естественное течение и прогноз при других паллиативных вмешательствах по поводу “единственного желудочка” неудовлетворительны, поэтому операция Фонтена, обычно выполняется всем пациентам, у которых это позволяет гемодинамика. В настоящее время признано, что операционная смертность и последующий исход зависят от адекватности циркуляции и соблюдения определенных критериев. Строгий отбор дает наилучшие ближайшие и отдаленные результаты, с операционной смертностью <5% по данным современных наблюдений и включает низкое ЛСС и ЛАД (среднее значение <15 мм рт.ст.), сохранную функцию желудочка, адекватный размер ЛА, отсутствие значимой регургитации на АВ клапане и нормальный ритм сердца. “Фенестрацию” выполняют у отдельных пациентов, или в некоторых центрах у всех, чтобы обеспечить возможность сброса венозной крови в системный кровоток на уровне предсердий, с целью увеличения сердечного выброса, ценой снижения сатурации и развития цианоза [303]. Операция Фонтена, если рассматривать ее на поздних сроках у взрослых, не всегда является паллиативным вмешательством выбора, из-за ограниченного долгосрочного результата.

4.16.2. Клинические проявления и естественное течение

Отсутствие подлегочного желудочка, приводит к хронической системной венозной гипертензии, значимому нарушению легочной гемодинамики и хронически “лишенному преднагрузки” желудочку. В ходе длительного наблюдения выявляется ряд важных проблем. Хотя 10-летняя выживаемость может приближаться к 90%, следует понимать, что преждевременное снижение работоспособности сердечно-сосудистой системы и уменьшение продолжительности жизни неизбежно даже у лучших пациентов после операции Фонтена [304]. Важные гемодинамические изменения, способствующие поздней недостаточности циркуляции Фонтена, включают прогрессирующее снижение сократительной функции системного желудочка, регургитацию на АВ клапане, повышение ЛСС, увеличение размеров предсердий, обструкцию легочных вен, прогрессирование рестрикции субаортальных ДМЖП и последствия хронической системной венозной гипертензии, включающие развитие застойных изменений в печени и ее дисфункцию [305]. Дальнейшие осложнения включают образование тромбов в предсердиях и ЛА, развитие легочных артериовенозных мальформаций, системные артериально-легочные венозные или системные артериально-легочные артериальные сообщения и системно-легочные венозные коллатерали.

После операции Фонтена большинство пациентов чувствуют себя хорошо в детстве и подростковом возрасте, хотя при объективной оценке толерантности к нагрузке она оказывается сниженной. В дальнейшем, однако, возможно развитие осложнений, сопровождающихся прогрессирующим снижением переносимости нагрузок и СН, цианозом, хронической венозной недостаточностью и развитием серьезных нарушений ритма, особенно после классической операции Фонтена [306]. Через 10 лет после операции Фонтена примерно у 20% пациентов выявляются суправентрикулярные тахикардии (включая ПРТ ТП, но также и ФП, и фокусные ПТ) [307]. Брадикардия, обусловленная дисфункцией синусового узла, может способствовать возникновению ПТ. Частота ПТ ниже после выполнения тотального cavoпультмонального анастомоза по сравнению с атриопультмональным, а также ниже после имплантации экстракардиальных кондуитов по сравнению с внутрисердечными [308]. Предсердные тахикардии с быстрым проведением ассоциированы с ВСС.

Спектр Фонтен-ассоциированных заболеваний печени широк и включает, как застойные изменения и тяжелый фиброз с признаками портальной гипертензии и формированием гиперконтрастных узлов, а также гепатоцеллюлярную карциному [309].

Энтеропатия с потерей белка — редкое, но важное осложнение, которое приводит к появлению периферических отеков, выпота в плевральную полость и асцит. Ее можно диагностировать при выявлении низкого уровня сывороточного альбумина и повышенного уровня α 1-антитрипсина в стуле [310]. Это традиционно было ассоциировано с очень плохим прогнозом (5-летняя выживаемость составляет <50%), однако недавно были опубликованы данные о 5-летней выживаемости 88%; тем не менее лечение остается сложной задачей [311]. Ухудшению прогноза также способствуют пластический бронхит и поражение лимфатической системы.

Для более подробной информации см. недавно опубликованный обширный обзор [312].

4.16.3. Диагностика

Общие принципы представлены в Разделе 3.3.

Объективные данные включают как правило, умеренное не пульсирующее расширение яремных вен. Значительное расширение яремных вен в сочетании с гепатомегалией вызывают подозрение о обструкции кондуита или недостаточности желудочка. На ЭКГ часто выявляется узловый ритм или предсердные аритмии. Наличие плеврального выпота на рентгенограмме может быть признаком энтеропатии с потерей белка.

- ЭхоКГ является основным диагностическим методом, позволяющим оценить функцию желудочка и клапана. Для визуализации кондуита Фонтена обычно требуется чреспищеводная ЭхоКГ и другие методы визуализации

- Ежегодные лабораторные исследования должны включать клинический анализ крови, уровень альбумина сыворотки, а также показатели функции печени и почек. При подозрении на энтеропатию с потерей белка следует определить клиренс α 1-антитрипсина.

- МРТ сердца позволяет оценить конduit Фонтена, коллатерали и легочные вены (например, выявить обструкцию правых легочных вен по увеличению ПП), а также наличие тромбов; эту же информацию может предоставить КТ. Оценка результатов КТ требует опыта, чтобы уменьшить потоковый артефакт и ложноположительную диагностику тромбов. МРТ сердца следует выполнять регулярно для оценки объемов желудочка, проходимости и потоков по кондуиту Фонтена, оценки регургитации на АВ клапане, субаортальной обструкции, наличия фиброза миокарда и выявления тромбов.

- Поскольку нарушение функции печени, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома являются типичными осложнениями в данной ситуации, следует проводить регулярную визуализацию печени (ультразвук, КТ, МРТ) и лабораторные исследования.

- Катетеризация сердца должна выполняться без промедления в случае наличия необъяснимых отеков, ухудшения переносимости нагрузок, впервые возникшей аритмии, цианоза и кровохарканья. Она позволяет получить информацию о функции желудочка и клапана, гемодинамике, включая ЛСС, а также наличие обструкции кондуита Фонтена и об аномальных сосудистых сообщениях (см. Раздел 4.16.2). Интеграция с МРТ по потокам (сердечный выброс) может обеспечить более точное измерение ЛСС.

4.16.4. Медикаментозная терапия

- Антикоагулянты: застой крови в правом предсердии и нарушения свертывания могут predispose к тромбозам. Возможность субклинических рецидивирующих эпизодов тромбоэмболии ЛА (в конечном итоге способствующих росту ЛСС) и системных эмболий привели к появлению ряда рекомендаций, в некоторых из которых показан пожизненный прием антикоагулянтов. Однако нет никаких доказательств пользы этого, поэтому практика варьирует в разных центрах. Назначение антикоагулянтов показано при наличии (или указании в анамнезе) тромбов в предсердиях, предсердных аритмий или эпизодов тромбоэмболий. Хотя есть данные о безопасности применения НОАК у некоторых пациентов после операции Фонтена [79], отсутствуют результаты крупных проспективных исследований, поэтому эта группа препаратов не может быть рекомендована в настоящее время в качестве стандартной терапии.

- Антиаритмическая терапия: утрата синусового ритма может привести к быстрому ухудшению гемодинамики и предсердным аритмиям. Устойчивая предсердная аритмия с быстрым АВ проведением должна рассматриваться, как неотложное состояние. Основным методом лечения является электрическая кардиоверсия, поскольку лекарственная терапия часто бывает неэффективной. Амiodарон может быть эффективен в предотвращении рецидива, но у него побочных эффектов при длительном приеме. Альтернативой может быть соталол. Показания к радиочастотной абляции должны определяться без промедлений, хотя эти виды аритмий сложно лечить в условиях катетеризационных лабораторий [313]. Антиахикардическая электрокардиостимуляция предсердий может помочь. Если необходима АВ стимуляция, потребуются эпикардальный доступ. Возникновение нарушений ритма требует немедленной оценки гемодинамики. В дополнение, должен применяться превентивный подход с ЭФИ и абляционной терапией (когда это возможно), включая конверсию Фонтена с сопутствующей хирургией аритмий. Для отдельных пациентов может быть рассмотрена имплантация ИКД. См. Раздел 3.4.2.

• **Терапия энтеропатии с потерей белка:** медикаментозная терапия остается сложной задачей, предложены разные подходы (после исключения гемодинамических проблем), включая ограничение соли, высокое содержание белка, диуретики, иАПФ (могут плохо переноситься), стероиды, инфузии альбумина, хроническое подкожное введение гепарина, создание фенестрации (с помощью интервенционного катетера) и, в конечном итоге рассмотрение вопроса о трансплантации.

• **Легочные вазодилататоры:** назначение антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 может быть рассмотрено у отдельных пациентов с повышенным давлением в ЛА/ЛСС при отсутствии повышенного конечно-диастолического давления в желудочке. В настоящее время количество данных о рутинном применении этих препаратов у пациентов с физиологией Фонтена ограничено. Рандомизированное исследование применения антагониста рецептора эндотелина бозентана продемонстрировало значительное улучшение сердечно-легочной работоспособности у 75 взрослых пациентов с физиологией Фонтена [314].

4.16.5. Хирургические/интервенционные вмешательства

Пациенты с “недостаточностью системы одножелудочковой циркуляции” Фонтена (при наличии плохо поддающихся лечению аритмий, дилатации правого предсердия, нарастании регургитации на АВ-клапане, ухудшении функции желудочка и/или формировании тромбов) могут быть рассмотрены для оперативного лечения [315]. В то время как у пациентов с недостаточностью системного желудочка, эффективным методом лечения, может быть трансплантация сердца (выполненная в центре, обладающим опытом); у пациентов с сохраненной функцией системного желудочка, при наличии предсердных аритмий и нарушении динамики кровотока в канале Фонтена, могут быть эффективны конверсия в тотальный экстракардиальный кавопульмональный анастомоз и сопутствующая криоабляция [316]. Эта тактика дает хорошие ближайшие результаты, при условии выполнения в центрах, обладающих опытом, однако она ассоциирована с хирургической смертностью и дальнейшей заболеваемостью, с необходимостью, как продолжения медикаментозной терапии, так в большинстве случаев имплантации кардиостимулятора [317]. При позднем проведении, конверсия может с меньшей вероятности привести к хорошему исходу и может быть необходимо выполнение трансплантации сердца. При этом оптимальное время для выполнения конверсии остается не решенным вопросом. У некоторых взрослых пациентов может быть целесообразным рассмотрение вопроса о закрытии фенестрации устройством при

наличии значительного цианоза, однако это может привести к ухудшению состояния. Катерное вмешательство также может потребоваться в случае обструкции кровотока или наличия аномального сообщения сосудов.

Особые ситуации и рекомендации по вмешательствам после операции Фонтена

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Устойчивая предсердная тахикардия с быстрым АВ проведением является неотложным состоянием и ее следует немедленно лечить с помощью электрической кардиоверсии.	I	C
Антикоагулянтная терапия показана при наличии (или указании в анамнезе) тромбов в предсердиях, предсердных нарушений ритма или эпизодов тромбоэмболии.	I	C
Женщинам с кровообращением Фонтена и имеющим любые осложнения, рекомендован отказ от беременности.	I	C
Катетеризацию сердца рекомендуется проводить без промедления в случаях наличия необъяснимых отеков, ухудшения переносимости физических нагрузок, появлении аритмий, цианоза или кровохарканья.	I	C
К пациентам с аритмиями должен применяться превентивный подход с выполнением электрофизиологического исследования и абляционной терапии (когда это возможно).	IIa	C
Следует регулярно проводить визуализирующее исследование печени (ультразвуковое исследование, КТ, МРТ).	IIa	C
Назначение антагонистов рецепторов эндотелина и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 может быть рассмотрено у некоторых пациентов с повышенным давлением в ЛА/ЛСС при отсутствии повышенного конечно- диастолического давления в желудочке.	IIb	C
У некоторых пациентов со значительным цианозом может быть рассмотрена возможность закрытия фенестрации устройством, но перед вмешательством требуется тщательная оценка, чтобы исключить индукцию повышения системного венозного давления или снижение сердечного выброса.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МРТ — магнитно-резонансная томография.

4.16.6. Наблюдение

Учитывая эти многочисленные проблемы, ведение пациентов после операции Фонтена представляет собой одну из самых сложных задач для специалистов, наблюдающих взрослых больных с ВПС. Все пациенты после операции Фонтена должны наблюдаться в специализированных центрах по ведению взрослых с ВПС, не реже одного раза в год, с выполнением ЭхоКГ, ЭКГ, анализов крови, нагрузочных тестов. Интервалы выполнения МРТ серд-

ца и ультразвукового исследования печени должно определяться индивидуально. Целесообразно взрослым пациентам провести базовую оценку состояния печени с использованием МРТ во время первого посещения, чтобы определить частоту и порядок повторных обследований в зависимости от степени изменения состояния печени. Кроме того, проведение ежегодного контрольного исследования состояния печени, включая, например, ультразвуковое исследование и определение альфа-фетопротеина, следует рассмотреть после обсуждения с гепатологом.

Тщательное обследование необходимо пациентам с проявлениями комплекса недостаточности системы одножелудочковой циркуляции Фонтена, с особым вниманием к исключению даже минимальной обструкции кавопульмонального кровотока и легочного венозного возврата, которые могут оказывать очень большое влияние на гемодинамику.

4.16.7. Дополнительные положения

- Физические нагрузки/занятия спортом: после операции Фонтена у пациентов отмечается существенное снижение переносимости физических нагрузок, что отражает особенности их кровообращения. Однако им следует рекомендовать умеренные, ограниченные по симптомам аэробные нагрузки, в соответствии с современными рекомендациями, с целью улучшения мышечной силы и качества жизни [24].

- Беременность: пациенток с циркуляцией Фонтена, имеющих любые осложнения, следует предостеречь от беременности. У некоторых пациентов возможна успешная беременность, однако она сопровождается значительной материнской заболеваемостью, особенно СН, аритмиями, а также тромбозомическими осложнениями. Может быть рассмотрена необходимость назначения антикоагулянтной терапии, сбалансированной с риском кровотечений, который также выше у этих пациентов. Обязательно тщательное наблюдение, в т.ч. после родов. При беременности имеется высокий уровень выкидышей (27-55%), также высокий уровень преждевременных родов и задержки внутриутробного роста плода. Еще предстоит выяснить, имеет ли беременность с ее объемной нагрузкой неблагоприятное влияние на отдаленный исход у женщин с ЕЖС.

- Профилактика ИЭ: рекомендована только пациентам с недавней повторной операцией Фонтен (<6 мес.), при наличии цианоза, искусственного клапана, остаточного шунта у заплаты или эндокардита в анамнезе.

4.17. Аномалии коронарных артерий

4.17.1. Введение и общие положения

Аномалии КА включают аномальное отхождение КА от аорты, аномальное отхождение КА от ЛА и коронарные фистулы.

4.17.1.1. Аномальное отхождение КА от ЛА

Хотя течение многих врожденных аномалий КА доброкачественно, изучение историй болезни аномального отхождения левой КА от ЛА свидетельствует о неблагоприятном исходе при отсутствии лечения [318]. Аномальное отхождение КА от ЛА приводит к низкому содержанию кислорода в КА, синдрому “коронарного обкрадывания” и ишемии миокарда. Аномальное отхождение левой КА от ЛА может проявляться бессимптомным или симптомным инфарктом миокарда, дисфункцией ЛЖ, ЖТ и даже ВСС. У пациентов также могут появиться признаки объемной перегрузки вследствие шунтирования слева направо, приводящего к появлению симптомов СН. Однако аномальное отхождение правой КА от ЛА часто диагностируется случайно. Рекомендуется восстановление двойной коронарной системы, включающее реимплантацию устья КА с промежуточным шунтом или без него. Аортокоронарное шунтирование (АКШ) с закрытием аномальной артерии, отходящей от ЛА, следует применять в случаях, когда реимплантация устья КА невозможна.

4.17.1.2. Аномальное отхождение КА от аорты

Недостаточно исследований, касающихся естественного течения аномального отхождения КА от аорты. Споры относительно лечения продолжают, особенно при межартериальном ходе аномальной КА. Оценка риска ВСС затруднена в связи с недостатком данных. Данные аутопсий свидетельствуют о том, что большинство умерших пациентов были молоды (<35 лет) и умерли во время или сразу после тренировки. Выявленный фиброз миокарда, позволяет предположить, что ишемия миокарда может играть определенную роль. Отхождение левой КА из противоположного (правого) синуса является менее распространенной, но более злокачественной, чем отхождение правой КА из левого синуса. Высокое расположение устья, стеноз устья, щелевидное устье или устье в форме “рыбьего рта”, отхождение под острым углом, интрамуральное расположение и его длина, или межартериальный ход, и гипоплазия проксимального отдела КА были ассоциированы с ишемией миокарда и все были предложены в качестве факторов риска [319-322].

Стратификация риска также должна включать возраст (<35 лет) и уровень физической активности (например, соревновательные виды спорта). Есть очень ограниченные доказательства того, что хирургическое вмешательство у пациентов средних лет без бессимптомов оказывает какое-либо положительный эффект в отношении выживаемости или оказывает влияние на риск ВСС [323, 324].

4.17.1.3. Фистулы КА

Фистула КА, врожденная или приобретенная, является аномальным сообщением между КА и камерой сердца или сосудом. Маленькие фистулы имеют хороший прогноз без лечения. Фистулы среднего или большого размеров ассоциированы с отдаленными осложнениями (стенокардией, инфарктом миокарда, аритмиями, СН и эндокардитом). Наличие симптомов, осложнений или значительного шунтирования являются основными показаниями к проведению чрескожного или хирургического закрытия.

4.17.2. Диагностика

КТ является предпочтительным методом для оценки анатомии высокого риска, включая интрамуральный ход и аномалии устья (щелевидное устье, отхождение под острым углом, устье >1 см выше синотубулярного соединения).

Оценка стресс-индуцированной ишемии с помощью высокотехнологичных методов визуализации на фоне нагрузочного теста является ключевым моментом принятия решения.

Рекомендации по ведению пациентов с врожденными аномалиями КА

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Нефармакологическая функциональная визуализация (например, радиоизотопное исследование, эхокардиография или МРТ с физической нагрузкой) рекомендованы пациентам с аномалиями КА для подтверждения/исключения ишемии миокарда.	I	C
Аномальное отхождение КА от ЛА		
Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением левой КА от ЛА.	I	C
Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением правой КА от ЛА при наличии симптомов, обусловленных аномалией КА.	I	C
Необходимость хирургического лечения должна быть обсуждена у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением правой КА от ЛА, при наличии дисфункции желудочков или ишемии миокарда, обусловленных аномалией КА.	IIa	C
Аномальное отхождение КА от аорты		
Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением КА от аорты при типичных симптомах стенокардии, у которых доказано наличие стресс-индуцированной ишемии соответствующей зоны миокарда или присутствуют анатомические особенности высокого риска ^c .	I	C
Хирургическое лечение должно быть обсуждено у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением КА (правой или левой) от аорты, с доказанной ишемией миокарда.	IIa	C
Выполнение хирургического лечения должно быть обсуждено у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением левой КА от аорты с не доказанной ишемией миокарда, но имеющих анатомические особенности высокого риска ^c .	IIa	C

Выполнение хирургического лечения может обсуждаться у пациентов с аномальным отхождением КА от аорты при наличии симптомов, даже если у них не доказана ишемия миокарда или отсутствуют анатомические особенности высокого риска ^c .	IIb	C
Выполнение хирургического лечения может обсуждаться у бессимптомных пациентов с аномальным отхождением левой КА от аорты без доказанной ишемии миокарда и без анатомических особенностей высокого риска ^c , если заболевание выявлено в молодом возрасте (<35 лет).	IIb	C
Хирургическое лечение не рекомендуется бессимптомным пациентам с аномальным отхождением правой КА от аорты без признаков ишемии миокарда и без анатомических особенностей высокого риска ^c .	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности; ^c — анатомические особенности высокого риска включают: интрамуральное расположение и аномалии устья (щелевидное устье, отхождение под острым углом, расположение устья >1 см выше синотубулярного соединения).

Сокращения: КА — коронарная артерия, ЛА — легочная артерия, МРТ — магнитно-резонансная томография.

4.17.3. Хирургическое лечение

Показания к хирургическому вмешательству суммированы в таблице “Рекомендации по ведению пациентов с врожденными аномалиями КА”.

5. Индикаторы качества

Основной задачей этой новой редакции Клинических Рекомендаций ЕОК по ведению взрослых пациентов с ВПС является помощь специалистам здравоохранения в их повседневной работе и благополучие пациентов. Следующим шагом является анализ внедрения этих Рекомендаций в практику и приверженность к ним, что может быть сделано с помощью индикаторов качества.

Индикаторы качества представляют собой набор средств, позволяющих количественно оценить приверженность к Рекомендациям и предоставляющих механизмы оценки возможностей по улучшению качества оказания медицинской помощи и исходов [325]. Индикаторы качества имеют существенные отличия от Клинических рекомендаций. Например, Рекомендации следует применять проспективно в отношении конкретных пациентов, тогда как индикаторы качества применяются ретроспективно к группам пациентов с целью определить, был ли выполнен процесс оказания медицинской помощи [325].

Индикаторы качества получены на основании имеющихся доказательств, они выполнимы, однозначно интерпретируемы и практичны [326]. Целью применения индикаторов качества является улучшение качества здравоохранения, они все шире используются руководителями системы здравоохране-

ния, профессиональными организациями, плательщиками, а также населением [327-329].

Процесс разработки и определения индикаторов качества в отношении конкретных положений ведения взрослых пациентов с ВПС был начат в ходе написания Рекомендаций, результат будет опубликован позже в специальном документе.

6. Недостатки рекомендаций

6.1. Общие положения

6.1.1. Организация медицинской помощи и обследование пациентов

- Врожденные дефекты сердечно-сосудистой системы разделены на поражения различной сложности (легкие, умеренные, сложные, таблица 4). Значимость такой классификации для клинического ведения пациентов и стратификации риска предстоит изучить в крупных регистрах.

- Необходимо определить минимальное число пациентов, которые наблюдаются в каждом из специализированных центров, а также количество сотрудников, которые обеспечат оптимальный прогноз.

- Для оценки качества оказания помощи необходимо определить адекватные методы оценки исходов, в дополнение к уровню смертности.

- В настоящее время не установлена роль нейрогормонов, позволяющих оценить тяжесть заболевания и время вмешательства.

6.1.2. СН

- Патофизиология/механизмы развития СН, особенно у пациентов с системным ПЖ и с кровообращением Фонтена, не являются полностью понятными и нуждаются в дальнейшем изучении для поиска оптимальных методов профилактики и лечения.

- Необходимо лучше определить показания для применения стандартных методов лечения СН как в острых, так и в хронических ситуациях.

- Необходимо выявлять предикторы развития и течения СН с целью оптимизации показаний и временных параметров для применения желудочковых вспомогательных устройств и трансплантации.

- Необходимы крупномасштабные объединенные международные проспективные регистры медикаментозной терапии и имплантируемых устройств у взрослых пациентов с ВПС, которые требуют поддержки для их организации и практического внедрения.

6.1.3. Нарушения ритма

- Необходимы надежные бальные системы для оценки показаний к назначению антикоагулянтов при предсердных нарушениях ритма у пациентов с ВПС умеренной и тяжелой степени сложности.

- Катетерная абляция нацеленная на зоны замедленного проведения в анатомических истмусах (перешейках) является высокоэффективным методом лечения мономорфной ЖТ у пациентов с корригированной ТФ. Вопрос, может ли катетерное картирование способствовать индивидуальной стратификации риска у пациентов с корригированной ТФ и похожими пороками без спонтанных ЖТ требует дальнейшего исследования.

- Потенциальная потеря доступа к анатомическим перешейкам с медленным проведением, после замены клапана у пациентов с корригированной ТФ и похожими пороками является проблемой. Следует изучить, будет ли польза для пациентов без документально подтвержденной ЖТ от проведения превентивной абляции до или во время замены клапана.

- Показания к электрокардиостимуляции и СРТ для взрослых с ВПС, преимущественно являются производными от показаний для взрослых с анатомически нормальными сердцами, с ишемической или дилатационной кардиомиопатией, и не адаптированы к разнообразию структурных и функциональных субстратов ВПС. Отбор кандидатов для СРТ, применение СРТ, и определение оптимальных зон стимуляции при различных субстратах ВПС требует дальнейших исследований.

6.1.4. ЛАГ

- Требуются дальнейшие исследования влияния таргетной медикаментозной терапии ЛАГ на выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера.

- Особого внимания требует вопрос роли комбинированной терапии ЛАГ при ВПС.

- Имеется недостаточно данных относительно применения простациклинов у пациентов с ЛАГ и ВПС, что требует дальнейших исследований.

6.1.5. Пациенты с цианозом

- Необходимость рутинного назначения антикоагулянтов пациентам, не имеющим значимых факторов риска тромбозов (например, предсердных нарушений ритма) не доказана, требуются дополнительные исследования.

6.2. Отдельные дефекты

6.2.1. Пороки с шунтами

- Отдаленный прогноз после эндоваскулярного закрытия дефектов окклюдерами требует дополнительного изучения, особенно нарушения ритма.

- Недостаточно изучено влияние эндоваскулярного закрытия на отдаленный прогноз у пациентов с ЛАГ; дальнейшие исследования необходимы, чтобы определить пороговые показатели для назначения лекарственной терапии.

6.2.2. Обструкция ВТЛЖ и коарктация аорты

- Дополнительного изучения требует оптимальное время вмешательства у пациентов с бессимптомным течением тяжелой обструкции ВТЛЖ.
- Быстро развивается процедура транскатетерной имплантации АК; необходимо определить ее значение у взрослых пациентов с ВПС.
- Согласно Рекомендациям ЕОК по ведению АГ (2018) [190], определение гипертензии у пациентов с корригированной коарктацией аорты такое же, как и в общей популяции больных, и пациенты должны получать терапию в соответствии с общими рекомендациями; недостаточно доказательств эффективности такой стратегии, что требует дополнительного проведения проспективных исследований.

6.2.3. Аортопатии

- Определение риска диссекции аорты и установление показаний для превентивного вмешательства при наследственных заболеваниях грудной аорты, основанных только на диаметре сосуда, представляется неоптимальным и требует разработки персонализированного подхода. Дополнительные исследования необходимы, чтобы установить, можно ли использовать соответствующий генетический дефект для стратификации.
- В настоящее время превентивное медикаментозное лечение пациентов с наследственными заболеваниями грудной аорты включает бета-блокаторы и БРА. Ни в комбинации, ни в качестве монотерапии эти препараты не предупреждают дальнейшую дилатацию аорты. Необходимо продолжать поиск новых и более эффективных методов лечения.

6.2.4. Обструкция ВТПЖ

- Показания к одновременной пластике ТК в ходе вмешательства по поводу обструкции ВТПЖ требуют уточнения.
- Необходимо оптимизировать процесс выявления пациентов с обструкцией ВТПЖ с выраженным стенозом и низким градиентом, у которых можно ожидать положительного эффекта инвазивного вмешательства.
- Необходимы исследования, которые позволят разработать критерии для выявления пациентов с обструкциями ВТПЖ, у которых можно ожидать положительного эффекта повторного вмешательства по поводу остаточной ПР.
- Роль ЭФИ для стратификации риска ВСС у пациентов с ТФ неоднозначна и требует дальнейшего изучения.

6.2.5. Аномалия Эбштейна

- Необходимо оптимизировать процесс выявления пациентов с аномалией Эбштейна с бессимптомным течением, имеющих выраженную ТР, у которых

можно ожидать положительного эффекта вмешательства на ТК.

- Необходимо усовершенствовать процесс выявления пациентов с аномалией Эбштейна, имеющих риск жизнеугрожающих аритмий в отдаленном периоде.

6.2.6. ТФ

- Необходимо оптимизировать процесс определения времени замены ПК у пациентов выраженной ПР и бессимптомным течением заболевания.
- Необходимы долгосрочные наблюдательные исследования после чрескожной имплантации ПК с целью увеличения информированности о надежности клапана, последствиях переломов стентов и возникновении эндокардита.
- Необходимо усовершенствовать процесс выявление пациентов, оперированных по поводу ТФ, имеющих риск жизнеугрожающих аритмий в отдаленном периоде, у которых можно ожидать положительного эффекта имплантации ИКД в качестве первичной профилактики.
- Необходимо определить характер влияния медикаментозной терапии на дилатацию и/или дисфункцию ПЖ после операции по поводу ТФ.

6.2.7. Транспозиция крупных сосудов

- Необходимы дальнейшие исследования потенциальной эффективности классической медикаментозной терапии СН и бивентрикулярной кардиостимуляции у пациентов с системным ПЖ после операции переключения предсердий.
- Стратификация риска ВСС и показания к первичной имплантации ИКД после операции переключения предсердий требуют уточнения.
- Оценка риска диссекции/разрыва аневризм корня аорты после операции переключения артерий требует дальнейших исследований с целью оптимизации рекомендаций относительно превентивного хирургического вмешательства.
- Необходимы длительные наблюдательные исследования после операции переключения артерий для определения риска развития ИБС после реимплантации КА в новый сформированный корень аорты.

6.2.8. Корригированная ТМА

- Требуется больше информации об оптимальном времени операции по замене ТК у пациентов с выраженной бессимптомной ТР.
- Необходимо изучение потенциального эффекта перевязки ЛА с целью сохранения функции системного желудочка.

6.2.9. ЕЖС и операция Фонтена

- Роль медикаментозной терапии, включая легочные вазодилататоры, у пациентов после опера-

ции Фонтена не ясна и нуждается в дальнейшем изучении.

- Влияние беременности на отдаленные результаты у матери необходимо установить.
- Физиологические факторы определяющие отдаленные результаты после операции Фонтена, включая роль лимфатической системы, требуется более глубоко исследовать.

6.2.10. Аномалии КА

- Необходимы исследования для выявления взрослых пациентов с аномалиями КА (аномальное отхождение КА от аорты, аномальное отхождение КА от ЛА), имеющих риск ВСС, у которых можно ожидать положительного эффекта от хирургического вмешательства.

7. Ключевые положения

7.1. Общие аспекты

7.1.1. Организация медицинской помощи и обследование пациентов

- Для оказания помощи взрослым пациентам с ВПС необходимы особые условия структуры и организации системы здравоохранения.
- Мультимодальная визуализация является ключевым фактором для адекватной оценки анатомического строения, состояния желудочков и клапанного аппарата, количественной оценки кровотока, включая распределение перфузии.
- Проведение теста с физической нагрузкой — важный инструмент для определения времени выполнения хирургического вмешательства, в т.ч. повторного.
- Катетеризация сердца остается ключевым методом оценки гемодинамики, в особенности давления в ЛА и сосудистого сопротивления.

7.1.2. СН

- Ключевым методом лечения СН у пациентов с ВПС остается ее профилактика путем оптимизации гемодинамики и сердечного ритма. Это требует регулярного наблюдения в специализированных центрах с целью своевременного проведения инвазивных вмешательств.
- При бивентрикулярном кровообращении методы стандартной терапии СН могут быть применены к взрослым пациентам с ВПС с системным ЛЖ, а также к пациентам с системным ПЖ, хотя неизвестно, можно ли ожидать в этих случаях положительного результата, основанного на принципах терапии функциональной недостаточности ЛЖ. Патофизиология пациентов после операции предсердного переключения, а особенно с ЕЖС и после паллиативной коррекции по Фонтену, существенно отличается от “обычного кровообращения”, поэтому методы стандартной

терапии СН должны применяться с большой осторожностью.

- Рекомендуется своевременное направление и консультация специалистов в области ВПС у взрослых и СН в центрах экспертного уровня, со службой трансплантации, особенно для пациентов с ВПС умеренной и высокой сложности.

7.1.3. Нарушения ритма

- Всех пациентов необходимо обследовать для выявления обратимых причин нарушений ритма и новых или резидуальных гемодинамических нарушений.
- Поддержание синусового ритма является целью для большинства взрослых с ВПС.
- Для оптимального лечения хронических аритмий необходимо направлять пациентов в центры с мультидисциплинарной командой и опытом лечения аритмий, связанных с ВПС.
- Пациенты с документированными нарушениями ритма или имеющие высокий риск их возникновения после инвазивных процедур, которым планируется проведение чрескожных или хирургических (повторных) вмешательств, должны обсуждаться в мультидисциплинарной команде, имеющей опыт вмешательств и инвазивного лечения аритмий.

7.1.4. ЛАГ

- ЛАГ при ВПС представляет собой прогрессирующее состояние с неблагоприятным прогнозом.
- Пациентам с ВПС с шунтами, а также после закрытия дефектов рекомендуется регулярное наблюдение для выявления ЛАГ.
- Профилактическое лечение требуется всем пациентам с ЛАГ, включая больных с синдромом Эйзенменгера.
- Женщинам с ВПС и подтвержденной прекардиальной ЛГ беременность противопоказана.

7.1.5. Пациенты с цианозом

- У пациентов с “синими” ВПС имеются полиорганные нарушения, а также риск и одновременно и кровотечений, и тромбозов, что ведет к трудностям подбора терапии.
- Следует избегать рутинного выполнения кровопусканий, поскольку они увеличивают риск железодефицитных анемий и цереброваскулярных осложнений. Лечебные кровопускания показаны только при наличии умеренных/выраженных симптомов гипервязкости.
- Пациенты с цианозом имеют очень тонко сбалансированную гемодинамику, которую легко нарушить, поэтому любое инвазивное вмешательство подвергает их высокому риску; в связи с этим любое вмешательство должно выполняться только в ус-

ловиях специализированных центров экспертного уровня.

- Превентивные меры, направленные на предупреждение осложнений, являются основой оказания помощи.

7.2. Отдельные дефекты

7.2.1. Пороки с шунтами

- Для принятия решения о тактике ведения необходимо тщательно оценить степень объемной перегрузки желудочка и состояние легочного кровотока.

- Пациентам с признаками повышения ЛАД по данным неинвазивного обследования показано проведение катетеризации сердца для оценки ЛСС.

- При уровне ЛСС ≥ 5 ед. Вуда не следует проводить закрытие ДМПП. Закрытие ДМЖП и ОАП может обсуждаться у некоторых пациентов со значительным шунтом после тщательного обследования в условиях специализированного центра экспертного уровня.

- Эндоваскулярное закрытие дефектов окклюде-ром является методом выбора при условии технической возможности.

7.2.2. Обструкция ВЛЖ

- Основными показаниями к оперативному лечению остаются наличие клинических проявлений и дисфункции ЛЖ.

- Пациентам с тяжелой обструкцией и отсутствием жалоб показано проведение пробы с физической нагрузкой для подтверждения бессимптомного течения заболевания.

- При врожденном клапанном АС необходимо обследование для исключения заболевания аорты (дилатации восходящей аорты и/или коарктации аорты).

7.2.3. Коарктация аорты

- Для осуществления наблюдения за пациентами с коарктацией аорты важным является корректное измерение АД (амбулаторное мониторирование на правой руке).

- Принятие решения о вмешательстве (или повторном вмешательстве) зависит от уровня АД, градиента и морфологических характеристик стеноза.

- Стентирование является методом выбора при наличии технической возможности.

7.2.4. Аортопатии

- Наблюдение на протяжении всей жизни показано всем пациентам с наследственными заболеваниями грудной аорты; оно должно включать визуализацию всей аорты, а также оценку состояния миокарда и клапанного аппарата.

- Диаметр аорты, при котором следует выполнять хирургическое вмешательство, зависит от основного заболевания и наличия факторов риска.

7.2.5. Обструкция ВТПЖ

- Степень обструкции ВТПЖ может быть переоценена при измерении скорости кровотока в месте обструкции, особенно при протяженном сужении или наличии нескольких стенозов (например, подклапанного и клапанного). В связи с этим требуется подтвердить этот показатель с помощью оценки давления в ПЖ по данным скорости ТР.

- Катетерное вмешательство является методом выбора для пациентов с недиспластическим стенозом ПК (баллонная вальвулопластика) и с периферическим ПС (часто выполняется имплантация стента).

- Показания к вмешательству существенно ограничены в случаях, когда требуется замена клапана, поскольку эта процедура ассоциирована с отдаленными осложнениями и потребностью в повторных операциях.

7.2.6. Аномалия Эбштейна

- Определение времени вмешательства остается сложной проблемой, и эта операция может быть выполнена только специалистом, обладающим опытом проведения таких вмешательств.

- Предпочтительно выполнение пластики клапана при условии технической возможности.

7.2.7. ТФ

- Частыми осложнениями в отдаленном периоде являются значимая ПР и/или обструкция ВТПЖ, дисфункция ПЖ и ЛЖ и нарушения ритма.

- Возможными факторами риска, ассоциированными с развитием любых желудочковых аритмий и ВСС после коррекции ТФ, являются продолжительность комплекса QRS >180 мс, систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ, дисфункция ПЖ, индукция ЖТ при ПЭС и указание в анамнезе на предсердные нарушения ритма.

- Выбор оптимального времени для вмешательства при бессимптомной выраженной ПР остается сложной проблемой. Если индексированный конечно диастолический объем ПЖ превышает 160 мл/м^2 , нормализация его размера становится маловероятной, однако этот пороговый уровень в качестве показателя к повторному вмешательству, по-видимому, не коррелирует с клиническим улучшением.

- Чрескожная имплантация ТК стала методом выбора при повторном вмешательстве у пациентов с обструкцией ВТПЖ при условии технической выполнимости.

7.2.8. ТМА

- Частыми осложнениями в отдаленном периоде, требующими внимания после операции переключе-

ния предсердий, являются нарушение сократительной способности системного желудочка, вторичная регургитация на системном АВ клапане, нарушения ритма, а также стенозы или дефекты тоннеля.

- Прогноз существенно улучшился с внедрением операции артериального переключения. Расширение корня нео-аорты вне зависимости от наличия регургитации на нео-АК, надклапанный ПС и стеноз ветвей ЛА чаще всего развиваются в раннем детстве, но могут потребовать повторного вмешательства в зрелом возрасте.

- Появление систолической дисфункции ЛЖ и/или нарушений ритма после операции артериального переключения требуют полного тщательного обследования, в т.ч. исключения устьевого/проксимального стеноза реимплантированных КА.

- Нарушение функционирования кондуита из ПЖ в ЛА (стеноз, регургитация или их сочетание) является ведущим осложнением в отдаленном периоде, требующим повторного вмешательства после операции Растелли.

7.2.9. Корригированная ТМА

- Наиболее частыми поздними осложнениями являются недостаточность системного ПЖ, регургитация на системном АВ клапане, АВ блокада и предсердные нарушения ритма.

- Регургитация на системном клапане в существенной мере определяет отдаленный прогноз, и в случае выраженной регургитации ее следует корригировать до развития дисфункции системного ПЖ.

7.2.10. ЕЖС и операция Фонтена

- Хотя качество жизни у многих пациентов после операции Фонтена удовлетворительное, все они

требуют активного наблюдения в экспертных центрах специализирующихся на лечении взрослых с ВПС, поскольку имеют риск развития многочисленных серьезных осложнений, включая нарушения ритма, СН, поражение печени и энтеропатию с потерей белка.

- Для хорошего функционирования кровообращения Фонтена необходим низкий уровень давления в ЛА, поэтому при любом подозрении на развитие дисфункции или осложнений необходимо провести инвазивную оценку гемодинамики.

- Нарушения ритма плохо переносятся и требуют немедленного лечения.

- Беременность возможна у некоторых пациентов с хорошо функционирующим кровообращением Фонтена, однако имеется высокий риск невынашивания, беременность необходимо курировать в условиях специализированных по лечению взрослых с ВПС центров.

- У всех пациентов после операции Фонтена необходимо контролировать состояние печени.

7.2.11. Аномалии КА

- КТ является предпочтительным методом для оценки анатомии высокого риска, включая интрамуральный ход и аномалии устья (щелевидное устье, отхождение под острым углом, устье >1 см выше синотубулярного соединения).

- Оценка стресс-индуцированной ишемии с помощью высокотехнологичных методов визуализации на фоне нагрузочного теста является ключевым моментом принятия решения.

- У пациентов с коронарной фистулой наличие симптомов, осложнений и значимого шунта являются основными показаниями к чрескожному или хирургическому закрытию.

8. Что делать и чего делать не следует — ключевые положения Рекомендаций

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Лечение нарушений ритма у взрослых с ВПС		
Пациенты с ВПС умеренной и высокой сложности (табл. 4) и документированными нарушениями ритма должны быть направлены в центры, где имеется мультидисциплинарная команда, специализирующаяся на лечении взрослых с ВПС и нарушений ритма связанных ВПС.	I	C
Пациенты с ВПС и документированными нарушениями ритма, или имеющие высокий риск возникновения аритмий после инвазивных процедур (например, закрытие ДМПП в старшем возрасте), которым планируется выполнение чрескожного или хирургического (повторного) вмешательства, должны быть направлены в центры, где имеется мультидисциплинарная команда специализирующиеся на выполнении таких вмешательств и инвазивном лечении нарушений ритма.	I	C
У пациентов с простыми ВПС при наличии симптомных устойчивых рецидивирующих СВТ (АВУРТ, АВРТ, ПТ или ПРТ), или при потенциальном риске ВСС на фоне СВТ (табл. 7) рекомендуется выполнение катетерной абляции вместо длительной медикаментозной терапии.	I	C
Катетерная абляция показана в качестве дополнения к ИКД у пациентов с рецидивирующей мономорфной ЖТ, постоянно рецидивирующей/некупирующейся ЖТ или электрическим штормом не поддающимися медикаментозной терапии или перепрограммированию ИКД.	I	C
Имплантация ИКД показана взрослым с ВПС, пережившим остановку сердца вследствие ФЖ или ЖТ с нестабильной гемодинамикой, после обследования с целью определения причины события и исключения обратимых причин.	I	C
Имплантация ИКД показана взрослым с ВПС и устойчивой ЖТ после оценки гемодинамики и коррекции при наличии показаний. Проведение ЭФИ показано с целью выявления пациентов, у которых катетерная или хирургическая абляция могут быть полезны в качестве дополнительного метода лечения или у кого они могут являться адекватной альтернативой ИКД.	I	C

Лечение ЛАГ, ассоциированной с ВПС		
Женщинам с ВПС и подтвержденной прекапиллярной ЛГ беременность-противопоказана.	I	C
Оценка риска рекомендована всем пациентам с ЛАГ-ВПС.	I	C
Пациентам низкого и промежуточного риска после коррекции простых дефектов рекомендована пероральная комбинированная терапия (или последовательное назначение комбинированной терапии), при этом пациентам высокого риска следует сразу начинать комбинированную терапию, включающую парентеральное назначение простаноидов.	I	A
Дефект межпредсердной перегородки (нативный или остаточный)		
Пациентам с признаками объемной перегрузки ПЖ в отсутствие ЛАГ (нет признаков повышения ЛАД по данным неинвазивных методов обследования или уровень ЛСС <3 ед. Вуда по данным инвазивного определения при наличии таких признаков) или поражения ЛЖ рекомендуется закрытие ДМПП вне зависимости от наличия симптомов.	I	B
Закрытие дефекта с помощью окклюдера рекомендуется в качестве метода выбора при вторичном ДМПП в случае технической возможности.	I	C
У пожилых пациентов, которым невозможно выполнить закрытие дефекта с помощью окклюдера, рекомендуется тщательно взвесить хирургический риск и потенциальную пользу от закрытия ДМПП.	I	C
Пациентам с признаками повышения давления в ЛА по данным неинвазивных методов обследования требуется выполнить инвазивное определение ЛСС.	I	C
Пациентам с поражением ЛЖ рекомендуется выполнить инвазивное исследование с целью тщательной оценки необходимости устранения шунта слева-направо и потенциального негативного эффекта закрытия ДМПП на прогноз вследствие повышения давления наполнения (закрытие, закрытие фенестрированной заплатой, отказ от вмешательства).	I	C
Закрытие ДМПП не рекомендуется пациентам с синдромом Эйзенменгера, больным с ЛАГ и ЛСС ≥5 ед. Вуда на фоне таргетной терапии, а также пациентам с признаками десатурации на фоне физической нагрузки.	III	C
ДМЖП (нативный или остаточный)		
Пациентам с признаками объемной перегрузки ЛЖ в отсутствие ЛАГ (нет признаков ЛАГ по данным неинвазивных методов обследования или ЛСС <3 ед. Вуда при инвазивной оценке) рекомендуется закрытие ДМЖП вне зависимости от наличия симптомов.	I	C
Закрытие ДМЖП не рекомендуется пациентам с синдромом Эйзенменгера и больным с тяжелой ЛАГ (ЛСС ≥5 ед. Вуда), у которых выявляется десатурация на фоне физической нагрузки.	III	C
Открытый АВ канал		
Хирургическая коррекция не рекомендована пациентам с синдромом Эйзенменгера и пациентам в ЛАГ (ЛСС 5 ед. Вуда), у которых выявляется снижение сатурации на фоне физической нагрузки.	III	C
Хирургическое закрытие рекомендовано пациентам со значительной объемной перегрузкой ПЖ, вмешательство должно выполняться исключительно хирургом специализирующемся на лечении ВПС.	I	C
Хирургическое вмешательство, предпочтительно пластика АВ клапана, рекомендовано симптомным пациентам с умеренной и тяжелой степенью регургитации, вмешательство должно быть выполняться исключительно хирургом специализирующемся на лечении ВПС.	I	C
Бессимптомным пациентам с выраженной регургитацией на левостороннем АВ клапане хирургическое вмешательство рекомендовано, когда КСД ЛЖ ≥45 мм и/или ФВ ЛЖ ≤60%, при условии отсутствия других причин дисфункции ЛЖ.	I	C
ОАП		
Пациентам с признаками объемной перегрузки ЛЖ и без ЛАГ (нет признаков ЛАГ по данным неинвазивных методов обследования или при наличии ее признаков, инвазивная оценка ЛСС <3 ед. Вуда) рекомендуется закрытие ОАП вне зависимости от наличия симптомов.	I	C
Чрескожное закрытие, при наличии технических возможностей, рекомендуется в качестве метода выбора.	I	C
Закрытие ОАП не рекомендуется пациентам с синдромом Эйзенменгера и больным со снижением сатурации в нижних конечностях при физической нагрузке.	III	C
Клапанный АС		
Симптомным пациентам с тяжелым АС с высоким градиентом (средний градиент ≥40 мм рт.ст.) рекомендуется оперативное вмешательство.	I	B
Оперативное вмешательство показано симптомным пациентам с тяжелым низкотоковым низкоградиентным АС (средний градиент <40 мм рт.ст.) при наличии сниженной ФВ с подтвержденным наличием сократительного резерва, за исключением псевдотяжелого АС.	I	C
Оперативное вмешательство показано бессимптомным пациентам с тяжелым АС и положительным результатом пробы с физической нагрузкой, демонстрирующей появление симптомов, явно связанных с АС.	I	C
Оперативное вмешательство показано бессимптомным пациентам с тяжелым АС и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ <50%), не связанной с другими причинами.	I	C
Хирургическое вмешательство рекомендуется пациентам с тяжелым АС, которым выполняется операция на восходящей аорте, другом клапане или АКШ.	I	C
Надклапанный АС		
Хирургическое вмешательство рекомендовано у пациентов с симптомами (спонтанными или выявленных с помощью пробы с физической нагрузкой) и среднем градиенте давления по данным доплеровского исследования ≥40 мм рт.ст.	I	C
При значениях среднего градиента давления по данным доплеровского исследования <40 мм рт.ст. хирургическое вмешательство рекомендуется при наличии одного или нескольких из следующих признаков:	I	C
- Симптомы, обусловленные обструкцией (одышка при физической нагрузке, клиника стенокардии, синкопе). - Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ <50% в отсутствие других причин). - Необходимо проведение оперативного вмешательства по поводу ИБС или клапанного порока сердца.		

Субаортальный стеноз		
Хирургическое вмешательство рекомендовано симптомным пациентам (спонтанными или выявленными с помощью пробы с физической нагрузкой) и среднем градиенте давления по данным доплеровского исследования ≥ 40 мм рт.ст.	I	C
Коарктация аорты и рецидив коарктации		
Коррекция коарктации аорты или ре-коарктации (хирургическая или эндоваскулярная) показана пациентам с АГ с повышенным градиентом давления (по данным неинвазивных методов обследования) между верхними и нижними конечностями, подтвержденным результатами инвазивной оценки (разница пиковых градиентов давления ≥ 20 мм рт.ст.), предпочтение отдается эндоваскулярному вмешательству (стентированию) при наличии технической возможности.	I	C
Хирургические вмешательства на аорте при аортопатиях		
Молодым пациентам с синдромом Марфана или ассоциированными наследственным заболеваниями грудного отдела аорты, имеющим расширение корня аорты и трехстворчатый АК, рекомендовано вмешательство на АК, включая имплантацию или пластику, при условии выполнения операции опытным хирургом.	I	C
Хирургическое вмешательство рекомендовано пациентам с синдромом Марфана, имеющим поражение корня аорты, если максимальный диаметр аорты на уровне синусов ≥ 50 мм.	I	C
Обструкция ВТПЖ		
При клапанном стенозе ЛА баллонная вальвулопластика является методом выбора при условии технической возможности.	I	C
При условии отсутствия показаний к замене клапана вмешательства по поводу обструкции ВТПЖ на любом уровне рекомендованы при тяжелом стенозе (максимальный градиент давления по результатам доплеровского исследования >64 мм рт.ст.) вне зависимости от наличия симптомов.	I	C
Если хирургическая замена клапана является единственным возможным методом, она показана пациентам с тяжелым стенозом при наличии симптомов.	I	C
Если хирургическая замена клапана является единственным возможным методом лечения у бессимптомных пациентов, она показана при наличии хотя бы одного из следующих признаков:	I	C
• Объективное снижение переносимости физических нагрузок. • Снижение функции ПЖ и/или прогрессирование ТР, как минимум, до умеренной степени. • СДПЖ >80 мм рт.ст. • Наличие шунтирования крови справа-налево при ДМПП или ДМЖП.		
Аномалия Эбштейна		
Хирургическая коррекция показана пациентам с тяжелой ТР при наличии клинических проявлений или при объективных признаках снижения переносимости физических нагрузок.	I	C
Рекомендуется выполнять хирургическое вмешательство хирургу, специализирующемуся на лечении ВПС и имеющему опыт в выполнении коррекции аномалии Эбштейна.	I	C
При наличии показаний к хирургическому вмешательству на ТК рекомендуется закрытие ДМПП/открытого овального окна во время операции на клапане, если это позволяет гемодинамика.	I	C
Пациентам с симптомными аритмиями или признаками синдрома предвозбуждения желудочков на ЭКГ рекомендуется выполнение электрофизиологического исследования и, при возможности, проведение аблации или хирургического лечения аритмии в случае планируемого оперативного вмешательства на сердце.	I	C
После коррекции тетрады Фалло		
Протезирование ПК рекомендовано пациентам, имеющим клинические проявления, с тяжелой ПР и/или, как минимум, с умеренной обструкцией ВТПЖ.	I	C
Пациентам с отсутствием нативного ВТПЖ рекомендуется выполнения катетерной процедуры (транскатетерной имплантации ПК), если она технически выполнима.	I	C
ТМА после операции переключения предсердий		
Симптомным пациентам с обструкцией легочных вен предсердия, рекомендовано хирургическое лечение (катетерное вмешательство обычно невозможно).	I	C
Симптомным пациентам со стенозом тоннеля и невозможности катетерного вмешательства рекомендовано хирургическое лечение.	I	C
Симптомным пациентам с сбросом крови на заплате, формирующей внутрипредсердный тоннель и невозможности катетерного вмешательства рекомендовано хирургическое лечение.	I	C
Суживание ЛА как метод тренировки ЛЖ перед операцией артериального переключения у взрослых пациентов не рекомендуется.	III	C
Симптомным пациентам со стенозом тоннеля рекомендовано стентирование при условии технической возможности.	I	C
Симптомным пациентам с сбросом крови на заплате, формирующей внутрипредсердный тоннель и цианозом в покое или при физической нагрузке, или при наличии обоснованных подозрений на парадоксальную эмболию рекомендовано стентирование (с покрытием) или закрытие с помощью устройства при наличии технической возможности.	I	C
Симптомным пациентам с сбросом крови на заплате, формирующей внутрипредсердный тоннель, обусловленными шунтированием крови слева направо, рекомендовано стентирование (с покрытием) при наличии технической возможности.	I	C
ТМА после операции артериального переключения		
Стентирование или хирургическое лечение (в зависимости от субстрата) рекомендованы при стенозе КА, вызывающих ишемию.	I	C
Корригированная ТМА		
При наличии симптомов пациентам с тяжелой ТР и нормальной или слегка сниженной систолической функцией системного ПЖ (ФВ $>40\%$) показана замена ТК.	I	C

Кондуиты между ПЖ и ЛА		
Пациентам с симптомами с СДПЖ >60 мм рт.ст. (возможно ниже в случае сниженного потока) и/или тяжелой ПР следует выполнить инвазивное вмешательство, предпочтительно катетерное (чрескожная имплантация ПК), если оно анатомически возможно.	I	C
ЕЖС		
Взрослым пациентам с неоперированными или оперированными паллиативно ЕЖС, рекомендуется провести тщательную оценку в специализированном центре, включая мультимодальную визуализацию, так же инвазивные методы исследования, для того чтобы определить, возможно ли для них достичь улучшения с помощью хирургического или интервенционного вмешательства.	I	C
После операции Фонтена		
Устойчивая предсердная тахикардия с быстрым АВ проведением является неотложным состоянием и ее следует немедленно лечить с помощью электрической кардиоверсии.	I	C
Антикоагулянтная терапия показана при наличии (или указании в анамнезе) тромбов в предсердиях, предсердных нарушений ритма или эпизодов тромбоэмболии.	I	C
Женщинам с кровообращением Фонтена имеющим любые осложнения рекомендован отказ от беременности.	I	C
Катетеризация сердца рекомендуется проводить без промедления в случаях наличия необъяснимых отеков, ухудшения переносимости физических нагрузок, появлении аритмий, цианоза или кровохарканья.	I	C
Аномалии КА		
Нефармакологическая функциональная визуализация (например, радиоизотопное исследование, эхокардиография или МРТ с физической нагрузкой) рекомендованы пациентам с аномалиями КА для подтверждения/исключения ишемии миокарда.	I	C
Аномальное отхождение КА от ЛА		
Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением левой КА от ЛА.	I	C
Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением правой КА от ЛА при наличии симптомов, обусловленных аномалией КА.	I	C
Аномальное отхождение КА от аорты		
Хирургическое лечение рекомендовано пациентам с аномальным отхождением КА от аорты при наличии типичной стенокардии, у которых доказано наличие стресс-индуцированной ишемии соответствующей зоны миокарда или присутствуют анатомические особенности высокого риска.	I	C
Хирургическое лечение не рекомендуется бессимптомным пациентам с аномальным отхождением правой КА от аорты без признаков ишемии миокарда и без анатомических особенностей высокого риска.	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций; ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВРТ — атриовентрикулярная реципрокная тахикардия, АВУРТ — атриовентрикулярная узловая реципрокная тахикардия, АВ — атриовентрикулярный, АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АС — аортальный стеноз, ВПС — врожденный порок сердца, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТПЖ — выносящий тракт правого желудочка, ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки, ЕЖС — единственный желудочек сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КА — коронарная артерия, КСД — конечно-систолический диаметр, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАД — артериальное давление в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОАП — открытый артериальный проток, ПЖ — правый желудочек, ПК — пульмональный клапан, ПР — пульмональная регургитация, ПРТ — предсердная ре-ентри тахикардия, ПТ — предсердная тахикардия, СВТ — суправентрикулярная тахикардия, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ТК — трикуспидальный клапан, ТМА — транспозиция магистральных артерий, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ФЖ — фибрилляция желудочков, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭФИ — электрофизиологическое исследование.

9. Приложение

Авторы/члены Рабочей группы: **Sonya V. Babu-Narayan**, NHLI, Imperial College London, Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; **Werner Budts**, Congenital and Structural Cardiology, UZ Leuven and Department of Cardiovascular Sciences, KU Leuven, Leuven, Belgium; **Massimo Chessa**, ACHD Unit, Paediatric and Adult Congenital Heart Centre, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy; **Gerhard-Paul Diller**, Department of Cardiology III, Adult Congenital and Valvular Heart Disease, University Hospital, Muenster, Germany; **Bernard Iung**, Cardiology, Bichat Hospital, Paris, France; **Jolanda Kluin**, Cardiothoracic Surgery, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands; **Irene M. Lang**, Cardiology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; **Folkert Meijboom**, Cardiology, University

Medical Centre Utrecht, Utrecht, Netherlands; **Philip Moons**, Department of Public Health and Primary Care, KU Leuven, Leuven, Belgium, and Institute of Health and Care Sciences, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden and Department of Paediatrics and Child Health, University of Cape Town, Cape Town, South Africa; **Barbara J. M. Mulder**, Cardiology, Amsterdam University Medical Center, Amsterdam, Netherlands; **Erwin Oechslin**, Medicine, Division of Cardiology, Peter Munk Cardiac Centre, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; **Jolien W. Roos-Hesselink**, Cardiology, Erasmus MC, Rotterdam, Netherlands; **Markus Schwerzmann**, Center for Congenital Heart Disease, Department of Cardiology, University Hospital Inselspital, University of Bern, Bern, Switzerland; **Lars Sondergaard**, Cardiology, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; **Katja Zeppenfeld**, Leiden University Medical Centre, Leiden, Netherlands.

Комитет ESC по Практическим Рекомендациям (CPG): Stephan Windecker (Chairperson) (Switzerland), Victor Aboyans (France), Colin Baigent (United Kingdom), Jean-Philippe Collet (France), Veronica Dean (France), Victoria Delgado (Netherlands), Donna Fitzsimons (United Kingdom), Chris P. Gale (United Kingdom), Diederick E. Grobbee (Netherlands), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Bernard Iung (France), Peter Jüni (Canada), Hugo A. Katus (Germany), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Maddalena Lettino (Italy), Basil S. Lewis (Israel), Béla Merkely (Hungary), Christian Mueller (Switzerland), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marco Roffi (Switzerland), Evgeny Shlyakhto (Russian Federation), Iain A. Simpson (United Kingdom), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

Национальные кардиологические общества ESC, которые активно участвовали в процессе пересмотра Рекомендаций ESC 2020г по ведению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца: **Algeria:** Algerian Society of Cardiology, Naima Hammoudi; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Svetlana V. Grigoryan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Johannes Mair; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Galib Imanov; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Jouri Chesnov; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Antoine Bondue; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Naser Nabil; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Anna Kaneva; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Margarita Brida; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Ourania Hadjisavva; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Jana Rubackova-Popelova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Dorte Guldbrand Nielsen; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Maiy Hamdy El Sayed; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Raili

Ermel; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Juha Sinisalo; **France:** French Society of Cardiology, Jean-Benoit Thambo; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Bakhutashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Claudia Walther; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, George Giannakoulas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Olga Hajnalka Bálint; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Christopher J. Lockhart; **Israel:** Israel Heart Society, Amiram Nir; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Adriano Murrone; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Artan Ahmeti; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzitis; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Zakhia Saliba; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Maryanne Caruana; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Nebojsa Bulatovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Rachida Amri; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska-Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Mette-Elise Estensen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Lidia Tomkiewicz-Pajak; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marco Zavatta; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Anastazija Stojic-Milosavljevic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Simkova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Katja Prokselj; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Pastora Gallego; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Bengt Johansson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Matthias Greutmann; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Essia Boughzela; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Louise Coats.

Литературные ссылки доступны в соответствующем разделе на сайте ESC www.escardio.org/guidelines.

Новый образовательный проект РКО

NEXUS

АКАДЕМИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Как лечить пациента с множественными заболеваниями?

Как применять клинические рекомендации по разным нозологиям?

Где найти разбор клинических случаев сложных пациентов?

Переходи на сайт nexusacademy.ru для ответа на эти и многие другие вопросы.



Отсканируй QR-код — это наш сайт



КОНСИЛАР-Д24

индапамид + рамиприл



✓ **КОНТРОЛЬ ДАВЛЕНИЯ 24 ЧАСА***

✓ **ЗАЩИТА ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ КАТАСТРОФ****

30
капсул

0,625 мг индапамида
2,5 мг рамиприла

30
капсул

1,25 мг индапамида
5 мг рамиприла

60
капсул

0,625 мг индапамида
2,5 мг рамиприла

60
капсул

1,25 мг индапамида
5 мг рамиприла

* На основании инструкции по применению медицинского препарата.

** На основании данных исследований HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation); HOPE 2 (The Heart Outcomes Prevention Evaluation 2); RACE (Ramipril Cardioprotective Evaluation study); Blankenbregt S, McQueen MJ, Smieja M, Pogue J, Balon C, Lonn E, Rupprecht HJ, Bickel C, Tinet L, Cambien F, Gerstein H, Münzel T, Yusuf S. Современная антигипертензивная терапия: возможности уникальной российской фиксированной комбинации рамиприла и индапамида. Конради А.О., Нерогора С.В., Недосилов А.О., Ратова Л.Г., Либис Р.А. от имени рабочей группы. Рабочая группа: Арутюнов Г.П., Борошкова Н.Ю., Гасюнич А.С., Гринштейн Ю.И., Дулотков Д.В., Ковсталев В.В., Полаткин Ю.М., Ламкин Н.П., Мельникова С.В., Митов В.П., Нечаева Г.И., Остроумова О.Д., Риги Т.М., Чумикова Г.А., Шапошник И.И., Якушев В.В. <https://russcardiol.ru>. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3782.

ВЕРТЕКС
фармацевтическая компания

Телефон горячей линии:
8-800-2000-305

199106, Россия, Санкт-Петербург, В. О., 24 линия, д. 27 А
www.vertex.spb.ru

Реклама.