

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Клинические особенности постковидного периода.
Результаты международного регистра АКТИВ
(12 месяцев наблюдения)

Инфекционный эндокардит: влияние SARS-CoV-19
на диагностику, течение, прогноз

Динамика глобальной и сегментарной деформации
как маркёр восстановления контрактильной
функции

TAVISCORE — компьютерная программа
стратификации риска осложнений
после вмешательств на аортальном клапане

Каротидная эндартерэктомия в России.
Ответы на сложные вопросы.

Сравнительная оценка индексов START и CAVI



Рис. 1. Оценка эндокардиальной деформации правого желудочка и его свободной стенки при помощи STE. Окончание диастолы. См. на стр. 45.

В ФОКУСЕ:

2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению
острой и хронической сердечной недостаточности



Российское
кардиологическое
общество

РЕГИОНАЛЬНЫЕ КОНГРЕССЫ РКО



24–25 МАРТА 2023 | САРАТОВ

26–27 МАЯ 2023 | ТЮМЕНЬ

15–16 СЕНТЯБРЯ 2023 | ОМСК

3–4 НОЯБРЯ 2023 | КРАСНОДАР



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Свидетельство № 017388

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

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

**Журнал включен в Scopus, EBSCO, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

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

Архив номеров: www.rosccardio.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.rosccardio.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

№ 28 (1) 2023
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

Каишалап В. В. (Кемерово) д.м.н.

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

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

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

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) доцент

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

Чернова А. А. (Красноярск) д.м.н., профессор

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)

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 Ниёминен (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

Выпускающие редакторы *Рыжов Е. А., Рыжова Е. В.*

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

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

Научный секретарь *Замятин К. А.*
e-mail: kazamiatin@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

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

**The Journal is included in Scopus,
EBSCO, DOAJ, Russian Science Citation Index**

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

Instructions for authors:

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

Submit a manuscript:

www.russjcardiol.elpub.ru

Subscription:

www.rosocardio.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

№ 28 (1) 2023

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

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician 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

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Anna A. Chernova (Krasnoyarsk) Professor

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

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

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamiatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Morosova, Evgeny O. Taratukhin*

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

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику

7

EDITORIAL

Classification of heart failure: focus on prevention

COVID-19 И БОЛЕЗНИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Арутюнов Г. П., Тарловская Е. И., Арутюнов А. Г., Беленков Ю. Н., Конради А. О., и др.
Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения)

Котова Е. О., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д., Тимофеева Ю. А., Чипигина Н. С., Караулова Ю. Л., Ежова Л. Г.
Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Осокина Н. А.
Динамика глобальной и сегментарной деформации как маркер восстановления сократимости правого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Сваровская А. В., Шабельский А. О., Астанин П. А., Левшин А. В.
Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

COVID-19 AND DISEASES OF THE CIRCULATORY SYSTEM

ORIGINAL ARTICLES

9 Gregory P. Arutyunov, Ekaterina I. Tarlovskaya, Alexander G. Arutyunov, Yuri N. Belenkov, Alexandra O. Konradi, et al.
Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up)

28 Kotova E. O., Pisaryuk A. S., Kobalava Zh. D., Timofeeva Yu. A., Chipigina N. S., Karaulova Yu. L., Ezhova L. G.
Infective endocarditis and COVID-19: the impact of SARS-CoV-2 infection on diagnostics, course, and prognosis

43 Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Osokina N. A.
Dynamics of global and segmental strain as a marker of right ventricular contractility recovery in patients after COVID-19 pneumonia

49 Svarovskaya A. V., Shabelsky A. O., Astanin P. A., Levshin A. V.
Risk factors for heart failure in patients with COVID-19

КАРДИОХИРУРГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Панфилов Д. С., Базарбекова Б. А., Панфилова Н. О., Саушкин В. В., Сондурев Э. Л., Сазонова С. И., Козлов Б. Н.
Динамика изменения размеров корня аорты после одномоментной коррекции стенозированного аортального клапана и аневризмы восходящей аорты

Стрелков Д. А., Зубарев Д. Д., Пищугин А. С., Гурьев В. В., Куликов Д. И., Постникова З. Н., Ленинг К. С.
TAVIScore — компьютерная программа стратификации риска осложнений после вмешательств на аортальном клапане у пациентов со сниженной фракцией выброса

CARDIOVASCULAR SURGERY

ORIGINAL ARTICLES

58 Panfilov D. S., Bazarbekova B. A., Panfilova N. O., Saushkin V. V., Sonduev E. L., Sazonova S. I., Kozlov B. N.
Changes in aortic root dimensions after ascending aortic repair with concomitant aortic valve replacement

65 Strelkov D. A., Zubarev D. D., Pischugin A. S., Guryev V. V., Kulikov D. I., Postnikova Z. N., Lening K. S.
TAVIScore: a computer program for risk stratification of complications after aortic valve interventions in patients with reduced ejection fraction

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

Сухарева А. В., Райконен В. А., Ленская С. В.,
Челпанова К. В., Шматов Д. В., Коротких А. В.,
Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю.,
Ван Ш., Рошковская Л. В., Хетагуров М. А., Унгурян В. М.,
Казанцев А. Н., Белов Ю. В.

Каротидная эндартэктомия в России. Как действовать,
если действующие рекомендации не дают ответов
на сложные вопросы?

PROBLEMATIC ARTICLE

- 72 Sukhareva A. V., Raikonen V. A., Lenskaya S. V.,
Chelpanova K. V., Shmatov D. V., Korotkikh A. V.,
Lebedev O. V., Artyukhov S. V., Mukhtorov O. Sh.,
Lider R. Yu., Wang Sh., Roshkovskaya L. V., Khetagurov M. A.,
Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Yu. V.
Carotid endarterectomy in Russia. What if current guidelines
do not answer difficult questions?

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Кольцов А. В., Тиренко В. В.
Кардиопротективное действие тиотриазолина
у онкологических пациентов

- 81 Koltsov A. V., Tyrenko V. V.
Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients

Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Лапшин А. А.
Влияние терапии внутривенным карбоксималтозатом
железа на динамику показателей неинвазивной
миокардиальной работы левого желудочка у пациентов
с хронической сердечной недостаточностью с низкой
фракцией выброса

- 87 Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Lapshin A. A.
Influence of intravenous ferric carboxymaltose
on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work
in patients with heart failure with reduced ejection fraction

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

METHODS OF STUDY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Васютин И. А., Леон К., Сафронова Т. А., Бахолдин И. Б.,
Баркан В. С., Милиагин В. А., Пронько Т. П., Талов А. В.,
Тентюков Д. Е., Чулков В. С., Песков К. В., Подзолков В. И.,
Соколов В. В.

- 95 Vasyutin I. A., Leon K., Safronova T. A., Bakholdin I. B.,
Barkan V. S., Milyagin V. A., Pronko T. P., Talov A. V.,
Tentyukov D. E., Chulkov V. S., Peskov K. V., Podzolov V. I.,
Sokolov V. V.

Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки
START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций
с клиническими показателями

Comparison of the novel START vascular stiffness index
with the CAVI index, assessment of their values and
correlations with clinical parameters

Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А.,
Гришина И. Ф.

- 104 Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A.,
Grishina I. F.
Diastolic dysfunction in late postmenopausal patients
with undifferentiated connective tissue disease
and hypertension

Диастолическая дисфункция у пациенток в поздней
постменопаузе с недифференцированной дисплазией
соединительной ткани и артериальной гипертензией

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Николаев К. Ю., Шилова А. В., Ковалева А. Я.,
Лифшиц Г. И.
Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе
резистентной артериальной гипертензии

- 111 Nikolaev K. Yu., Shilova A. V., Kovaleva A. Ya.,
Lifshits G. I.
Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis
of resistant hypertension

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Рабочая группа по диагностике и лечению острой
и хронической сердечной недостаточности
Европейского общества кардиологов (ESC)
При участии Ассоциации сердечной недостаточности
(HFA) в составе ESC
2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению
острой и хронической сердечной недостаточности 

- 117 Developed by the Task Force for the diagnosis
and treatment of acute and chronic heart failure
of the European Society of Cardiology (ESC)
With the special contribution of the Heart Failure
Association (HFA) of the ESC
2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment
of acute and chronic heart failure 

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2022):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>



Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику

В рамках обновления российских клинических рекомендаций по сердечной недостаточности (СН) [1] рабочая группа Российского кардиологического общества обсуждает целесообразность и необходимость внесения изменений в действующую классификацию СН по стадиям с учетом международного универсального определения СН [2]. Какие для этого есть основания? Классификация любого заболевания необходима для диагностики и определения тактики ведения пациентов в практической работе врача, а также может использоваться для изучения эпидемиологии и принятия управленческих решений в здравоохранении. Действующая классификация уже не согласуется с современными представлениями об эволюции СН, стратегиями ее профилактики и лечения.

Сегодня особую значимость приобретает не только лечение пациентов с уже сформировавшейся СН, но и ее первичная профилактика, т.е. предотвращение или отдаление появления первых симптомов СН. Необходим так называемый "сдвиг влево" — фокус на начальные этапы сердечно-сосудистого континуума, акцент на те заболевания и состояния, при которых риск развития СН особенно высокий. Это, главным образом, такие заболевания, как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, кардиомиопатии, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая обструктивная болезнь легких, противоопухолевая терапия. Выделение стадии (группы пациентов), при которой риск развития СН рассматривается как высокий или очень высокий (предстадия СН), является критически важным для акцента внимания врача прежде всего на профилактические стратегии, снижающие сердечно-сосудистые риски, включая риск развития СН, информирование пациента о прогнозе и повышении мотивации к соблюдению рекомендаций. При статистическом учете и кодировании этого состояния коды I50.x не используются, применяются коды для обозначения заболеваний и состояний, которые и определяют высокий риск развития СН.

Предлагаемый подход представляется чрезвычайно важным при планировании мероприятий, в т.ч. льготного лекарственного обеспечения, по профилактике, снижению заболеваемости и смертности, для реализации которых необходима оценка количества больных с соответствующей нозологией в настоящее время, а также потенциальных пациентов, у которых заболевание может дебютировать в ближайшие 3–15 лет. Реализуемый сегодня Минздравом

России проект по созданию вертикально интегрированной медицинской информационной системы (ВИМИС) "Сердечно-сосудистые заболевания" позволит видеть оперативную статистику по стадиям СН и оценивать насколько правильно определяются группы риска развития СН.

Подход, основанный на стратификации пациентов по риску развития СН, позволит выделять пациентов с отсутствием симптомов и признаков СН в настоящем и прошлом, но уже имеющих признаки структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида (группа пред-СН). Однако это не согласуется с сегодняшним определением СН как клинического синдрома, предполагающего обязательное наличие симптомов, и, вероятно, может рассматриваться как "пред-сердечная недостаточность". При этом критерии структурного и функционального поражения сердца, пороговые уровни повышения натрийуретических пептидов, необходимые для определения этой стадии, должны быть четко обозначены.

В когорте пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском для профилактики развития СН следует придерживаться стратегий: консультирование по вопросам малоподвижного образа жизни, ожирения, курения сигарет и злоупотребления алкоголем; лечение АГ в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с достижением целевого уровня артериального давления, при этом в исследовании SPRINT продемонстрировано снижение риска развития СН на 38% в группе интенсивного лечения АГ по сравнению со стандартным [3]; лечение статинами; применение у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, снижающих риск госпитализации при СН; оптимальная терапия имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, включая назначение и титрование бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих систолическую дисфункцию [4, 5].

В настоящее время лечение пациентов с клинически выраженной СН определяется в основном функциональным классом (NYHA) и фракцией выброса левого желудочка. Деление II стадии в действующей классификации на подстадии фактически утратило практическое значение для выбора стратегии терапии и не является необходимым.

Таким образом, ключевым моментом при обсуждении обновления классификации по СН являются выделение, определение и наименование стадий,

предшествующих клинически выраженной СН, которые характеризуют пациентов с повышенным риском развития СН. Это имеет принципиальное значение, т.к. отражает признание роли установленных

заболеваний и состояний в развитии СН, подчеркивает необходимость своевременного начала терапевтических вмешательств, позволяющих снизить популяционную заболеваемость и смертность от СН.

Шляхто Е. В., Президент Российского кардиологического общества (РКО), академик РАН, профессор, д.м.н., главный редактор

Литература/References

1. 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.
2. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. J Card Fail. 2021;S1071-9164(21)00050-6. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
3. 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.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, классификация, профилактика, клинические рекомендации.



Для цитирования: Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Редакционная статья. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN RVHDCY



Classification of heart failure: focus on prevention

Keywords: heart failure, classification, prevention, clinical guidelines.

For citation: Classification of heart failure: focus on prevention. Editorial. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN RVHDCY

Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения)

Арутюнов Г. П.^{1,2}, Тарловская Е. И.^{1,3}, Арутюнов А. Г.^{1,4}, Беленков Ю. Н.⁵, Конради А. О.⁶, Лопатин Ю. М.⁷, Ребров А. П.⁸, Терещенко С. Н.⁹, Чесникова А. И.¹⁰, Айрапетян Г. Г.¹¹, Бабин А. П.¹², Бакулин И. Г.¹³, Бакулина Н. В.¹³, Балыкова Л. А.¹⁴, Благоданова А. С.³, Болдина М. В.³, Бутомо М. И.¹⁵, Вайсберг А. Р.³, Галевич А. С.^{16,17}, Гомонова В. В.¹³, Григорьева Н. Ю.¹⁸, Губарева И. В.¹⁹, Демко И. В.^{20,21}, Евзерикина А. В.²², Жарков А. В.²³, Затейщикова А. А.²⁴, Камилова У. К.²⁵, Ким З. Ф.²⁶, Кузнецова Т. Ю.²⁷, Куликов А. Н.¹⁵, Ларева Н. В.²⁸, Макарова Е. В.³, Мальчикова С. В.²⁹, Недогода С. В.⁷, Петрова М. М.²⁰, Починка И. Г.^{3,30}, Протасов К. В.³¹, Проценко Д. Н.^{2,32}, Рузанов Д. Ю.³³, Сайганов С. А.¹³, Сарыбаев А. Ш.³⁴, Селезнева Н. М.¹⁴, Сугралиев А. Б.³⁵, Фомин И. В.³, Хлынова О. В.³⁶, Чижова О. Ю.¹³, Шапошник И. И.⁴⁶, Шукарев Д. А.²³, Абдрахманова А. К.^{37,38}, Аветисян С. А.³⁹, Авоян О. Г.¹¹, Азарян К. К.¹¹, Аймаханова Г. Т.³⁵, Айыпова Д. А.³⁴, Акунов А. Ч.³⁴, Алиева М. К.¹³, Алмухамбетова А. Р.⁴⁰, Апаркина А. В.⁸, Арусланова О. Р.⁴¹, Ашина Е. Ю.³, Бадина О. Ю.⁴², Барышева О. Ю.²⁷, Батлук Т. И.¹, Батчаева А. С.², Башкинов Р. А.^{1,13}, Битиева А. М.¹³, Бихтеев И. У.¹³, Бородулина Н. А.⁴¹, Брагин М. В.¹³, Бражник В. А.²⁴, Буду А. М.⁴³, Быкова Г. А.³⁶, Вагапова К. Р.⁴⁴, Варламова Д. Д.²⁷, Везикова Н. Н.²⁷, Вербицкая Е. А.²¹, Вилкова О. Е.¹⁸, Винникова Е. А.¹³, Вустина В. В.⁴⁵, Галова Е. А.³, Генкель В. В.⁴⁶, Гиллер Д. Б.⁵, Горшенина Е. И.¹⁴, Григорьева Е. В.⁸, Губарева Е. Ю.¹⁹, Дабылова Г. М.³⁵, Демченко А. И.¹⁹, Долгих О. Ю.⁴⁷, Дуйшобаев М. Ы.³⁴, Евдокимов Д. С.¹³, Егорова К. Е.⁴⁸, Желдыбаева А. Е.³⁵, Заречнова Н. В.⁴², Зимина Ю. Д.⁴⁹, Иванова С. Ю.⁵⁰, Иванченко Е. Ю.³, Ильина М. В.²³, Казаковцева М. В.²⁹, Казымова Е. В.⁵¹, Калинина Ю. С.²⁰, Камардина Н. А.⁴², Караченова А. М.²⁸, Каретников И. А.⁵², Кароли Н. А.⁸, Карсиев М. Х.¹³, Каскаева Д. С.²⁰, Касымова К. Ф.²⁰, Керимбекова Ж. Б.³⁴, Ким Е. С.²⁶, Киселева Н. В.⁵³, Клименко Д. А.¹⁹, Ковалишена О. В.³, Козлов С. В.²⁴, Колмакова Е. В.¹³, Колчинская Т. П.⁵⁴, Колядич М. И.^{46,54}, Кондрякова О. В.¹⁹, Коновал М. П.¹³, Константинов Д. Ю.¹⁹, Константинова Е. А.¹⁹, Кордюкова В. А.³, Королева Е. В.^{18,55}, Крапошина А. Ю.^{20,21}, Крюкова Т. В.¹, Кузнецова А. С.⁴⁶, Кузьмина Т. Ю.²⁰, Кузьмичев К. В.³⁰, Кулчороева Ч. К.³⁴, Куприна Т. В.²⁷, Куранова И. М.⁵⁶, Куренкова Л. В.⁵⁷, Курчугина Н. Ю.¹⁹, Кушубакова Н. А.³⁴, Леванкова В. И.⁵⁸, Ледяева А. А.⁷, Лисун Т. В.³², Лисянская В. Е.¹⁵, Любавина Н. А.³, Магдеева Н. А.⁸, Мазалов К. В.⁴², Майсеенко В. И.³³, Макарова А. С.³¹, Марипов А. М.³⁴, Марков Н. В.¹⁵, Марусина А. А.²³, Мельников Е. С.^{1,13}, Метлинская А. И.¹⁵, Моисеенко Н. Б.¹⁸, Мурадова Ф. Н.³, Мурадян Р. Г.⁵⁹, Мусаелян Ш. Н.³⁹, Некаева Е. С.³, Никитина Н. М.⁸, Нифонтов С. Е.¹⁵, Оболенцева Е. Ю.¹⁵, Обухова А. А.¹⁵, Огуриева Б. Б.^{2,60}, Одегова А. А.²⁹, Омарова Ю. В.³, Омурзакова Н. А.³⁴, Оспанова Ш. О.³⁵, Павлова В. А.¹⁵, Пахомова Е. В.⁶¹, Петров Л. Д.⁶², Пластинина С. С.³, Платонов Д. А.²⁴, Погребецкая В. А.⁶³, Поляков Д. В.², Поляков Д. С.³, Пономаренко Е. В.⁶⁴, Попова Л. Л.¹⁹, Потанин А. А.¹⁵, Прокофьева Н. А.¹³, Рабик Ю. Д.¹⁵, Раков Н. А.³, Рахимов А. Н.²⁵, Розанова Н. А.²², Самусь И. В.⁶⁵, Серикболкызы С.³⁵, Сидоркина Я. А.²⁴, Симонов А. А.¹³, Скачкова В. В.⁴⁵, Скворцова Р. Д.¹⁵, Скуридин Д. С.¹⁵, Соловьева Д. В.¹⁸, Соловьева И. А.^{20,21}, Сухомлинова И. М.⁶⁶, Сушилова А. Г.¹³, Тагаева Д. Р.²⁵, Тихонова Е. П.²⁰, Токмин Д. С.⁶⁷, Толмачева А. А.^{68,69}, Торгунакова М. С.²⁰, Треногина К. В.⁴⁵, Тростянецкая Н. А.¹³, Трофимов Д. А.^{17,26}, Трубникова М. А.^{1,70}, Туличев А. А.^{3,71}, Турсунова А. Т.³⁵, Уланова Н. Д.³⁰, Фатенков О. В.¹⁹, Федоришина О. В.³¹, Филь Т. С.¹³, Фомина И. Ю.^{3,72}, Фоминова И. С.⁷³, Фролова И. А.⁴², Цвингер С. М.²⁸, Цома В. В.⁷, Чолпонбаева М. Б.³⁴, Чудиновских Т. И.²⁹, Шаврин И. В.⁷⁴, Шевченко О. А.⁷⁵, Сихалиев Д. Р.¹⁵, Шишкина Е. А.³⁶, Шишков К. Ю.¹⁹, Щербаков С. Ю.⁷⁶, Щербакова Г. В.⁵, Яушева Е. А.⁵¹

Цель. Изучить особенности течения постковидного периода у пациентов, перенесших COVID-19 в Евразийском регионе.

Материал и методы. Всего в регистр АКТИВ включено 9364 последовательно госпитализированных пациента. Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 29.06.2020, завершение набора 30.03.2021, что соответствует 1-й и 2-й волне пандемии. Демографические, клинические, лабораторные данные, данные компьютерной томографии, клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных. Дизайн регистра предполагал для изучения особенностей течения постковидного периода проведение контрольных телефонных опросов с помощью стандартной карты через 3, 6, 12 мес.

Результаты. По данным регистра АКТИВ у 63% пациентов, перенесших COVID-19, длительно сохраняются беспокоящие их симптомы (до 1 года), которые являются вновь возникшими или следствием ухудшения уже имевшихся симптомов. После выписки из стационара пациенты, перенесшие COVID-19, обращались за внеплановой медицинской помощью в течение первых 3 мес. — 79,8% пациентов, за 4-6 мес. — 79,1%, за 7-12 мес. — 64,8%. Частота повторных госпитализаций среди выписанных пациентов в первые 3 мес. составила 11,8%, за 4-6 мес. — 10,9%, за 7-12 мес. — 10,1%. Наиболее частыми причинами обращения за внеплановой помощью в первые 3 мес. были: неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсация сахарного диабета 2 типа, дестабилизация ишемической болезни сердца, заболевания желудочно-кишечного тракта, приступы фибрилляции предсердий, обострение бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Летальность пациентов с COVID-19 после выписки из стационара за 12 мес. составила 3,08%. Многофакторный анализ показал, что независимыми факторами риска летального исхода являются возраст (прямая связь), уровень гемоглобина (обратная связь), сатурация крови кислородом (обратная связь) и уровень аспартатаминотрансферазы (прямая связь), а также ХСН III-IV функционального класса, инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание, острое почечное повреждение во время госпитализации пациента. На основании выявленных факторов риска построена номограмма, позволяющая определить риск летального исхода в течение 3 мес. после выписки пациента, перенесшего COVID-19, из стационара.

Заключение. Согласно данным регистра АКТИВ окончание острого периода COVID-19 не означает полноценного выздоровления пациентов, перенесших эту инфекцию.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный период, повторные госпитализации.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)", идентификатор NCT 04492384, (ClinicalTrials.gov).

¹Ассоциация "Евразийская Ассоциация Терапевтов", Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия; ⁴Национальный Институт Здравоохранения им. акад. С. Авдалбекяна, Ереван, Армения; ⁵ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; ⁶ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁷ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия; ⁸ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия; ⁹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия; ¹⁰ФГБОУ ВО Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; ¹¹Медицинский центр Эребуни, Клиника кардиологии и кардиохирургии, Ереван, Армения; ¹²Государственный Университет Медицины и Фармакологии им. Николая Тестемичану, Кишинев, Молдова; ¹³ФГБОУ ВО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁴ФГБОУ ВО Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва, Саранск, Россия; ¹⁵ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ¹⁶ГАУЗ Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия; ¹⁷ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия; ¹⁸ФГАУ ВО Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород, Россия; ¹⁹ФГБОУ ВО Самарский государственный медицинский университет Минздрава России, Самара, Россия; ²⁰ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия; ²¹КГБУЗ Краевая клиническая больница, Красноярск, Россия; ²²ГБУЗ Московской области Красногорская Городская Больница № 1, Красногорск, Россия; ²³ГБУЗ Ленинградской области Кировская клиническая межрайонная больница, Кировск, Россия; ²⁴Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы "Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы", Москва, Россия; ²⁵Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент, Узбекистан; ²⁶ГАУЗ Городская клиническая больница № 7 г. Казани, Казань, Россия; ²⁷ФГБОУ ВО Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия; ²⁸ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; ²⁹ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров, Россия; ³⁰ГБУЗ Нижегородской области Городская Клиническая больница № 13 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; ³¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Иркутск, Россия; ³²ГБУЗ города Москвы Государственная клиническая больница № 40, Москва, Россия; ³³УО Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь; ³⁴Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. М. Миррахимова при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызстан; ³⁵Казахский национальный медицинский университет им. С. Д. Асфендиярова Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Алма-Ата, Казахстан; ³⁶ФГБУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия; ³⁷Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алма-Ата, Казахстан; ³⁸Городская клиническая инфекционная больница им. И. Жекеновой, Алма-Ата, Казахстан; ³⁹Ереванский государственный медицинский университет им. Мхитара Герацци, Ереван, Армения; ⁴⁰ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; ⁴¹ГБУ Пермского края Клинический кардиологический диспансер, Пермь, Россия; ⁴²ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства, Нижний Новгород, Россия; ⁴³Муниципальная клиническая больница № 1, Кишинев, Молдова; ⁴⁴ФГБУ Поликлиника № 1 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия; ⁴⁵ГБУЗ Пермского Края Ордена "Знак Почёта" Пермская краевая клини-

ческая больница, Пермь, Россия; ⁴⁶ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Челябинск, Россия; ⁴⁷ГБУЗ Самарской области Чапаевская центральная городская больница, Чапаевск, Россия; ⁴⁸ГБУЗ Республики Карелия Республиканская больница им. В. А. Баранова, Петрозаводск, Россия; ⁴⁹ГБУЗ Новосибирской области Городская клиническая больница № 25, Новосибирск, Россия; ⁵⁰ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Петрозаводск, Россия; ⁵¹Частное учреждение здравоохранения Клиническая Больница "РЖД-Медицина" на станции Самара, Самара, Россия; ⁵²ГБУЗ Иркутская Ордена "Знак Почета" областная клиническая больница, Иркутск, Россия; ⁵³ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 40 Автозаводского района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; ⁵⁴ГАУЗ Ордена Трудового Красного Знамени Городская клиническая больница № 1 г. Челябинск, Челябинск, Россия; ⁵⁵ГБУЗ Нижегородской области Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района города Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; ⁵⁶ГБУЗ Нижегородской области Городецкая центральная районная больница, Городец, Россия; ⁵⁷ГБУЗ Республики Мордовия Республиканская клиническая больница им. С. В. Каткова, Саранск, Россия; ⁵⁸ГБУЗ Республики Карелия Городская поликлиника № 1, Петрозаводск, Россия; ⁵⁹Global Medical System clinics and hospitals, Москва, Россия; ⁶⁰ГБУЗ города Москвы Городская Клиническая Больница № 4 Департамента Здравоохранения города Москвы, Москва, Россия; ⁶¹ГБУЗ Республики Карелия Республиканский противотуберкулезный диспансер, Петрозаводск, Россия; ⁶²ПБМСУ Центр здоровья Бричен, Бричен, Молдова; ⁶³ГБУЗ Нижегородской Области Городская Клиническая Больница № 38 Нижегородского Района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; ⁶⁴Медицинский центр "Зимамед", Краснодар, Россия; ⁶⁵ГБУЗ Кузбасская клиническая психиатрическая больница, Кемерово, Россия; ⁶⁶Санкт-Петербургское ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн, Санкт-Петербург, Россия; ⁶⁷Акционерное Общество "Лаборатории Будущего", Москва, Россия; ⁶⁸ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Новосибирск, Россия; ⁶⁹ГБУЗ Новосибирской Области Новосибирский областной клинический госпиталь Ветеранов Войн № 3, Новосибирск, Россия; ⁷⁰Общество с ограниченной ответственностью "Фрезениус Медиал Кеа Кубань", Краснодар, Россия; ⁷¹ГБУЗ Нижегородской Области Городская Клиническая Больница № 3 (Нижегородский Гериатрический Центр), Нижний Новгород, Россия; ⁷²ГБУЗ Нижегородской Области Городская Поликлиника № 1 Приокского Района г. Нижнего Новгорода, Нижний Новгород, Россия; ⁷³ГБУЗ Республики Мордовия Республиканская Клиническая Больница № 4, Саранск, Россия; ⁷⁴Многофункциональный Медицинский Центр МЕДСИ на Мичуринском Проспекте, Москва, Россия; ⁷⁵ГБУЗ Самарской Области Самарская Городская Поликлиника № 3, Самара, Россия; ⁷⁶КГМА — филиал ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Казань, Россия.

Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, президент, член-корр. РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, заслуженный врач РФ, ORCID: 0000-0002-6645-2515, Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор зав. кафедрой терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-9659-7010, Арутюнов А. Г. — д.м.н., вице-президент Евразийской Ассоциации Терапевтов, профессор, ORCID: 0000-0003-1180-3549, Беленков Ю. Н. — академик РАН, д.м.н., зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3014-6129, Конради А. О. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812, Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-1943-1137, Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3463-7734, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Чесникова А. И. — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9323-592X, Айрапетян Г. Г. — д.м.н., профессор, директор по кардиологической и сердечно-сосудистой хирургической службе, ORCID: 0000-0002-8764-5623, Бабин А. П. — д.м.н., доцент, зав. по лечебной работе кафедры Семейная медицина, ORCID: нет, 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, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бакулина Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Балыкова Л. А. — д.м.н., профессор, директор Медицинского института, член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-2290-0013, Благонравова А. С. — д.м.н., доцент, проректор по научной работе, ORCID: 0000-0002-1467-049X, Болдина М. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-1794-0707, Бутомо М. И. — зав. ОФД 1, ORCID: 0000-0003-2506-0862, Вайсберг А. Р. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-3658-5330, Галевич А. С. — д.м.н., профессор, академик Академии наук Республики Татарстан, зав. кафедрой кардиологии, главный внештатный кардиолог ПФО, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Гомонова В. В. — зам. главного врача по терапии, врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-9816-9896, Григорьева Н. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической медицины, ORCID: 0000-0001-6795-7884, Губарева И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-1881-024X, Демко И. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, зав. легочно-аллергологическим центром, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0001-8982-5292, Евзерихина А. В. — к.м.н., зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Жарков А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0001-6649-0928, Затеищикова А. А. — зав. терапевтическим отделением, ORCID: 0000-0003-2563-6083, Камиллова У. К. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-5104-456X, Ким З. Ф. — к.м.н., доцент, зам. главного врача по медицинской части, ORCID: 0000-0003-4240-3329, Кузнецова Т. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней, эпидемиологии Петрозаводского Медицинского института, зам. директора по ПДО, ORCID: 0000-0002-6654-1382, Куликов А. Н. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4544-2967, Ларева Н. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0001-9498-9216, Макарова Е. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4394-0687, Мальчикова С. В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-2209-9457, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, проректор по клинической работе и региональному развитию здравоохранения, зав. кафедрой внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, зав. кафедрой поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Починка И. Г. — д.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, заведующий кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-5709-0703, Протасов К. В. — д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0002-6516-3180, Проценко Д. Н. — к.м.н., главный врач, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии Школы непрерывного медицинского образования, ORCID: 0000-0002-5166-3280, Рузанов Д. Ю. — к.м.н., доцент, проректор по лечебной работе, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии, ORCID: 0000-0001-5291-4937, Сайганов С. А. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой госпитальной терапии и кардиологии им. М. С. Кушаковского, ORCID: 0000-0001-7319-2734, Сарыбаев А. Ш. — д.м.н., профессор, директор, ORCID: 0000-0003-2172-9776, Селезнева Н. М. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-3004-2063, Сугралиев А. Б. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: 0000-0002-8255-4159, Фомин И. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-0258-5279, Хлынова О. В. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии, ORCID: 0000-0003-4860-0112, Чижова О. Ю. — д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии, диетологии имени С. М. Рысса, ORCID: 0000-0002-1716-7654, Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7731-7730, Щукарев Д. А. — зав. инфекционным отделением, ORCID: нет, Абдрахманова А. К. — к.м.н., зав. кафедрой инфекционных болезней, главный врач, ORCID: 0000-0002-6332-9503, Аветисян С. А. — клинический ординатор, кафедра кардиологии, ORCID: нет, Авоян О. Г. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-3335-7255, Азарян К. К. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Аймаханова Г. Т. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Айыпова Д. А. — зав. отделением нефрологии, ORCID: нет, Акунов А. Ч. — к.м.н., зав. отделением urgentной кардиологии и реанимации-2, ORCID: нет, Алиева М. К. — терапевт, ORCID: 0000-0002-0763-6111, Алмухамбетова А. Р. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0003-2887-6453, Апаркина А. В. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8463-2379, Арусланова О. Р. — к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ашина Е. Ю. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-7460-2747, Бадина О. Ю. — зав. отделением Инфекционного госпиталя, ORCID: 0000-0001-9068-8088, Барышева О. Ю. — д.м.н., доцент, профессор кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6317-1243, Батлук Т. И. — к.м.н., медицинский советник, ORCID: 0000-0002-0210-2321, Батчаева А. С. — врач КЛД, ORCID: нет, Башкинов Р. А. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2019-2022, ORCID: 0000-0001-9344-1304, Битиева А. М. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-5383-2367, Бихтеев И. У. — студент, ORCID: 0000-0003-0663-3549, Бородулина Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1107-5772, Брагин М. В. — студент, ORCID: 0000-0003-2308-4887, Бразник В. А. — врач-терапевт, ORCID: нет, Буду А. М. — зав. отделением терапии, ORCID: нет, Быкова Г. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0003-0823-4605, Вагапова К. Р. — врач-эндокринолог, ORCID: нет, Варламова Д. Д. — студентка, ORCID: 0000-0002-4015-5109, Везикова Н. Н. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии, главный внештатный терапевт Минздрава Республики Карелия, ORCID: 0000-0002-8901-3363, Вербицкая Е. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-5710-7082, Вилкова О. Е. — к.м.н., старший преподаватель кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0002-1129-7511, Винникова Е. А. — ординатор, ORCID: 0000-0002-5948-1561, Вустина В. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-1466-285X, Галова Е. А. — к.м.н., зам. директора Университетской клиники по науке, ORCID: 0000-0002-9574-2933, Генкель В. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-5902-3803, Гиллер Д. Б. — зав. кафедрой фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И. М. Перельмана, ORCID: 0000-0003-1946-5193, Горшенина Е. И. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: нет, Григорьева Е. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-6064-560X, Губарева Е. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0001-6824-3963, Дабылова Г. М. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Демченко А. И. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажёр отделения COVID, ORCID: нет, Долгих О. Ю. — к.м.н., главный врач, ORCID: нет, Дуйшобаев М. Ы. — врач отделения urgentной кардиологии и реанимации — 2, ORCID: нет, Евдокимов Д. С. — аспирант кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-3107-1691, Егорова К. Е. — врач-гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0003-4233-3906, Желдыбаева А. Е. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Заречнова Н. В. — зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: нет, Зимина Ю. Д. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0001-9027-6884, Иванова С. Ю. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0720-6621, Иванченко Е. Ю. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0003-4506-1053, Ильина М. В. — врач-терапевт-участковый, ORCID: 0000-0003-2566-1086, Казаковцева М. В. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-0981-3601, Казымова Е. В. — зам. главного врача по поликлинической работе, ORCID: нет, Калинина Ю. С. — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0001-6037-5857, Камардина Н. А. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Караченова А. М. — пульмонолог, ORCID: 0000-0003-1704-490X, Каретников И. А. — зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-0922-6925, Кароли Н. А. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-7464-826X, Карсиев М. X. — ординатор, ORCID: 0000-0002-1794-0694, Каскаева Д. С. — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и семейной медицины, ORCID: 0000-0002-0794-2530, Касымова К. Ф. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0001-8448-6113, Керимбекова Ж. Б. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: нет, Ким Е. С. — администратор отделения "Кардиология 1", ORCID: нет, Киселева Н. В. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-0935-8717, Клименко Д. А. — лаборант кафедры факультетской терапии, врач-стажёр отделения COVID, ORCID: нет, Ковалишена О. В. — д.м.н., доцент, зав. инфекционным Стационаром Университетской клиники, зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии

и доказательной медицины, ORCID: 0000-0002-9595-547X, Козлов С. В. — врач-терапевт, ORCID: нет, Колмакова Е. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и нефрологии, ORCID: нет, Колчинская Т. П. — зам. главного врача по поликлинической работе, ORCID: нет, Колядич М. И. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-0168-1480, Кондрякова О. В. — студентка, ORCID: 0000-0002-4092-6612, Коновал М. П. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-8187-6105, Константинов Д. Ю. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-6177-8487, Константинова Е. А. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0002-6022-0983, Кордюкова В. А. — клинический ординатор по специальности "Пульмонология" кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: нет, Королева Е. В. — врач 2 кардиологического отделения, ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: нет, Крапошина А. Ю. — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, пульмонолог, ORCID: 0000-0001-6896-077X, Крюкова Т. В. — специалист проектов, ORCID: нет, Кузнецова А. С. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-1136-7284, Кузьмина Т. Ю. — к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-0105-6642, Кузьмичев К. В. — врач-стажер, ORCID: нет, Кулчороева Ч. К. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: 0000-0003-2801-1994, Куприна Т. В. — клинический ординатор кафедры госпитальной терапии МИ, ORCID: 0000-0002-1176-7309, Куранова И. М. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Куренкова Л. В. — врач-стажер, ORCID: нет, Курчугина Н. Ю. — студентка, ORCID: 0000-0003-2988-7402, Кушубакова Н. А. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: 0000-0001-6874-7125, Леванкова В. И. — зам. главного врача по терапии, ORCID: 0000-0002-0788-4449, Ледяева А. А. — доцент кафедры внутренних болезней Института НМФО, ORCID: 0000-0003-4771-6025, Лисун Т. В. — врач-методист, ORCID: 0000-0002-1616-4750, Лисанская В. Е. — студентка 5 курса лечебного факультета, ORCID: нет, Любавина Н. А. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-8914-8268, Магдеева Н. А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-6397-3542, Мазалов К. В. — зав. кардиологическим отделением, ORCID: нет, Майсеев В. И. — ассистент кафедры фтизиопульмонологии с курсом ФПКП, ORCID: 0000-0003-2133-4360, Макарова А. С. — аспирант кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0486-9657, Марипов А. М. — зав. отделением горной медицины и легочных гипертензий, в.н.с., ORCID: 0000-0003-2175-0241, Марков Н. В. — врач-пульмонолог, ORCID: 0000-0002-6992-0169, Марусина А. А. — врач терапевт-участковый, ORCID: 0000-0002-5301-5746, Мельников Е. С. — медицинский советник, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э. Э. Эйхвальда 2020-2023, ORCID: 0000-0002-8521-6542, Метлинская А. И. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1264-1425, Моисеев Н. Б. — студент, ORCID: 0000-0003-2072-6370, Мурадова Ф. Н. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-2723-8081, Мурадян Р. Г. — врач-терапевт, ORCID: нет, Мусаев Ш. Н. — клинический ординатор кафедры кардиологии, ORCID: нет, Некаева Е. С. — зав. приемно-консультативным отделением, врач-терапевт Университетской клиники, ORCID: 0000-0002-8511-2276, Никитина Н. М. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0313-1191, Нифонтов С. Е. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8857-7992, Оболенцева Е. Ю. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-3642-0440, Обухова А. А. — аспирант кафедры функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4818-9255, Огурьева Б. Б. — врач, ORCID: нет, Одегова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-9691-6969, Омарова Ю. В. — аспирант кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-0942-6070, Омурзакова Н. А. — к.м.н., зам. директора по научной работе, ORCID: 0000-0003-3970-9706, Оспанова Ш. О. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Павлова В. А. — клинический ординатор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-8479-0331, Пахомова Е. В. — врач пульмонолог-фтизиатр отделения легочного туберкулеза для взрослых, ORCID: 0000-0002-8335-4626, Петров Л. Д. — директор, ORCID: нет, Пластилина С. С. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-0534-5986, Платонов Д. А. — врач-терапевт,

ORCID: 0000-0003-3011-0385, Погребецкая В. А. — зам. главного врача по медицинской части, ORCID: нет, Поляков Д. В. — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета, ORCID: 0000-0002-8738-6924, Поляков Д. С. — к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-8421-0168, Пономаренко Е. В. — врач-кардиолог, ORCID: нет, Попова Л. Л. — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней, ORCID: 0000-0003-0549-361X, Потанин А. А. — студент 5 курса лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3664-5586, Прокофьева Н. А. — к.м.н., зав. терапевтическим отделением № 2, ORCID: 0000-0002-7679-413X, Рабик Ю. Д. — зав. ОФД 2, ORCID: нет, Раков Н. А. — ординатор кафедры терапии и кардиологии, ORCID: нет, Рахимов А. Н. — м.н.с., ORCID: нет, Розанова Н. А. — медицинская сестра, ORCID: нет, Самусь И. В. — к.м.н., зав. организационно-методическим отделом, ORCID: 0000-0002-3293-5746, Серикболкызы С. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Сидоркина Я. А. — врач-терапевт, ORCID: нет, Симонов А. А. — врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-7915-3880, Скачкова В. В. — врач-ординатор-гастроэнтеролог, ORCID: 0000-0001-7512-2414, Скворцова Р. Д. — врач функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-9523-2749, Скуридин Д. С. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-1541-9248, Соловьева Д. В. — ассистент кафедры клинической медицины, ORCID: 0000-0001-5695-0433, Соловьева И. А. — д.м.н., доцент, проректор по учебной работе, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом ПО, пульмонолог, аллерголог-иммунолог, ORCID: 0000-0002-1999-9534, Сухомлинова И. М. — терапевт, ORCID: нет, Сушилова А. Г. — ординатор, ORCID: 0000-0002-7277-5046, Тагаева Д. Р. — м.н.с., ORCID: нет, Тихонова Е. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0001-6466-9609, Токмин Д. С. — руководитель отдела аналитики, ORCID: нет, Толмачева А. А. — врач, ORCID: 0000-0003-1687-4100, Торгунакова М. С. — ординатор кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, ORCID: 0000-0002-5483-0048, Треногина К. В. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-4137-5533, Тростянецкая Н. А. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: нет, Трофимов Д. А. — студент лечебного факультета, медицинский брат отделения "Кардиология 4", ORCID: 0000-0001-7613-7132, Трубинова М. А. — медицинский советник, врач-нефролог, ORCID: 0000-0003-4116-096X, Туличев А. А. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, зав. приемным отделением, ORCID: 0000-0002-3157-2218, Турсунова А. Т. — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом пропедевтики, ORCID: нет, Уланова Н. Д. — врач-стажер, ORCID: 0000-0002-5107-6051, Фатенков О. В. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой и клиникой факультетской терапии, главный внештатный специалист по терапии Минздрава Самарской области, ORCID: 0000-0002-4928-5989, Федоришина О. В. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-0155-676X, Филь Т. С. — к.м.н., зав. отделением гастроэнтерологии, врач-терапевт, ORCID: 0000-0002-2859-4942, Фомина И. Ю. — к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, главный врач, ORCID: нет, Фоминова И. С. — врач-невролог, ORCID: нет, Фролова И. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2274-6543, Цвингер С. М. — к.м.н., ревматолог, доцент кафедры поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации, ORCID: 0000-0003-2082-9839, Цома В. В. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней, главный внештатный пульмонолог КЗ Волгоградской области, ORCID: 0000-0002-0662-1217, Чолпонбаева М. Б. — м.н.с. отделения горной медицины и легочных гипертензий, ORCID: нет, Чудиновских Т. И. — к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, ORCID: 0000-0002-7515-2215, Шаврин И. В. — врач-терапевт, ORCID: нет, Шевченко О. А. — врач-терапевт, ORCID: нет, Шихалиев Д. Р. — врач ультразвуковой диагностики, ORCID: 0000-0002-8591-7576, Шишкина Е. А. — д.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ORCID: 0000-0001-6965-7869, Шишков К. Ю. — студент, ORCID: 0000-0003-2942-6200, Щербаков С. Ю. — ординатор по дисциплине "анестезиология и реаниматология", ORCID: нет, Щербакова Г. В. — доцент кафедры фтизиопульмонологии и торакальной хирургии им. И. М. Перельмана, ORCID: 0000-0003-2541-8692, Яшуева Е. А. — врач-эндокринолог, ORCID: нет.

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

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИРК — индивидуальная регистрационная карта, КТ — компьютерная томография, ОПП — острое почечное повреждение, ОШ — отношение шансов, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CO₂ — сатурация крови кислородом.

Рукопись получена 30.10.2022

Рецензия получена 12.12.2022

Принята к публикации 19.12.2022



Для цитирования: Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., Беленков Ю.Н., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Ребров А.П., Терещенко С.Н., Чесникова А.И., Айрапетян Г.Г., Бабин А.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Балыкова Л.А., Благоданова А.С., Болдина М.В., Бутомо М.И., Вайсберг А.Р., Галевич А.С., Гомонова В.В., Григорьева Н.Ю., Губарева И.В., Демко И.В., Евзерихина А.В., Жарков А.В., Затеишчикова А.А., Камиллова У.К., Ким З.Ф., Кузнецова Т.Ю., Куликов А.Н., Ларева Н.В., Макарова Е.В., Мальчикова С.В., Недогода С.В., Петрова М.М., Починка И.Г., Протасов К.В., Проценко Д.Н., Рузанов Д.Ю., Сайганов С.А., Сарыбаев А.Ш., Селезнева Н.М., Сугралиев А.Б., Фомин И.В., Хлынова О.В., Чижова О.Ю., Шапошник И.И., Шукарев Д.А., Абдрахманова А.К., Аветисян С.А., Авоян О.Г., Азарян К.К., Аймаханова Г.Т., Айыпова Д.А., Акунов А.Ч., Алиева М.К., Алмухамбетова А.Р., Апаркина А.В., Арусланова О.Р., Ашина Е.Ю., Бадина О.Ю., Барышева О.Ю., Батлук Т.И., Батчаева А.С., Башкинов Р.А., Битиева А.М., Биктеев И.У., Бородулина Н.А., Брагин М.В., Бражник В.А., Буду А.М., Быкова Г.А., Вагапова К.Р., Варламова Д.Д., Везикова Н.Н., Вербицкая Е.А., Вилкова О.Е., Винникова Е.А.,

Вустина В.В., Галова Е.А., Генкель В.В., Гиллер Д.Б., Горшенина Е.И., Григорьева Е.В., Губарева Е.Ю., Дабылова Г.М., Демченко А.И., Долгих О.Ю., Дуйшобаев М.Ы., Евдокимов Д.С., Егорова К.Е., Желдыбаева А.Е., Заречнова Н.В., Зимина Ю.Д., Иванова С.Ю., Иванченко Е.Ю., Ильина М.В., Казакшова М.В., Казымова Е.В., Калинин А.Ю., Камардина Н.А., Караченова А.М., Каретников И.А., Кароли Н.А., Карсиев М.Х., Каскаева Д.С., Касымова К.Ф., Керимбекова Ж.Б., Ким Е.С., Киселева Н.В., Клименко Д.А., Ковалишенина О.В., Козлов С.В., Колмакова Е.В., Колчинская Т.П., Колядич М.И., Кондрякова О.В., Коновал М.П., Константинов Д.Ю., Константинова Е.А., Кордюкова В.А., Королева Е.В., Крапошина А.Ю., Крюкова Т.В., Кузнецова А.С., Кузьмина Т.Ю., Кузьмичев К.В., Кулчороева Ч.К., Куприна Т.В., Куранова И.М., Куренкова Л.В., Курчугина Н.Ю., Кушубакова Н.А., Леванкова В.И., Ледяева А.А., Лисун Т.В., Лисянская В.Е., Любавина Н.А., Магдеева Н.А., Мазалов К.В., Майсеенко В.И., Макарова А.С., Марипов А.М., Марков Н.В., Марусина А.А., Мельников Е.С., Метлинская А.И., Моисеенко Н.Б., Мурадова Ф.Н., Мурадян Р.Г., Мусаев Я.С., Некаева Е.С., Никитина Н.М., Нифонтов С.Е., Оболенцева Е.Ю., Обухова А.А., Огурлиева Б.Б., Одегова А.А., Омарова Ю.В., Омурзакова Н.А., Оспанова Ш.О., Павлова В.А., Пахомова Е.В., Петров Л.Д., Пластинина С.С., Платонов Д.А., Погребельская В.А., Поляков Д.В., Поляков Д.С., Пономаренко Е.В., Попов Л.Л., Потанин А.А., Прокофьева Н.А., Рабик Ю.Д., Раков Н.А., Рахимов А.Н., Розанова Н.А., Самусь И.В., Серикболкызы С., Сидоркина Я.А., Симонов А.А., Скачкова В.В., Скорцова Р.Д., Скуридин Д.С., Соловьева Д.В., Соловьева И.А., Сухомлинова И.М., Сушилова А.Г., Тагаева Д.Р., Тихонова Е.П., Токмин Д.С., Толмачева А.А., Торгунакова М.С., Треногина К.В., Тростянецкая Н.А., Трофимов Д.А., Трубникова М.А., Туличев А.А., Турсунова А.Т., Уланова Н.Д., Фатенков О.В., Федоришина О.В., Филь Т.С., Фомина И.Ю., Фоминова И.С., Фролова И.А., Цвингер С.М., Цома В.В., Чолпонбаева М.Б., Чудиновских Т.И., Шаврин И.В., Шевченко О.А., Шихалиев Д.Р., Шишкина Е.А., Шишков К.Ю., Щербаков С.Ю., Щербакова Г.В., Яушева Е.А. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)" (12 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270. EDN VHEPAD

Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up)

Gregory P. Arutyunov^{1,2}, Ekaterina I. Tarlovskaya^{1,3}, Alexander G. Arutyunov^{1,4}, Yuri N. Belenkov⁵, Alexandra O. Konradi⁶, Yury M. Lopatin⁷, Andrey P. Rebrov⁸, Sergey N. Tereshchenko⁹, Anna I. Chesnikova¹⁰, Hamlet G. Hayrapetyan¹¹, Aleksandr P. Babin¹², Igor G. Bakulin¹³, Natalia V. Bakulina¹³, Larisa A. Balykova¹⁴, Anna S. Blagoravova³, Marina V. Boldina³, Maria I. Butomo¹⁵, Alexandra R. Vaisberg³, Albert S. Galyavich^{16,17}, Veronika V. Gomonova¹³, Natalia Yu. Grigoryeva¹⁸, Irina V. Gubareva¹⁹, Irina V. Demko^{20,21}, Angelika V. Evzerikhina²², Aleksandr V. Zharkov²³, Anna A. Zateishchikova²⁴, Umida K. Kamilova²⁵, Zulfiya F. Kim²⁶, Tatiana Yu. Kuznetsova²⁷, Alexandr N. Kulikov¹⁵, Natalia V. Lareva²⁸, Ekaterina V. Makarova³, Svetlana V. Malchikova²⁹, Sergey V. Nedogoda⁷, Marina M. Petrova²⁰, Ilya G. Pochinka^{3,30}, Konstantin V. Protasov³¹, Denis N. Protchenko^{2,32}, Dmitry Yu. Ruzanov³³, Sergey A. Saiganov¹³, Akpay Sh. Sarybaev³⁴, Natalia M. Selezneva¹⁴, Akhmetzhan B. Sugraliev³⁵, Igor V. Fomin³, Olga V. Khlynova³⁶, Olga Yu. Chizhova¹³, Igor I. Shaposhnikov⁴⁶, Dmitry A. Schukarev²³, Aygul K. Abdrakhmanova^{37,38}, Susanna A. Avetisyan³⁹, Hovhannes G. Avoyan¹¹, Karine K. Azaryan¹¹, Galiya T. Aimaghanova³⁵, Dinara A. Aypova³⁴, Almazbek Ch. Akunov³⁴, Marianna K. Alieva¹³, Asel R. Almukhambetova⁴⁰, Alyona V. Aparkina⁸, Olga R. Aruslanova⁴¹, Ekaterina Yu. Ashina³, Olga Yu. Badina⁴², Olga Yu. Barysheva²⁷, Tatiana I. Batluk¹, Alina S. Batchaeva², Roman A. Bashkinov^{1,13}, Anna M. Bitieva¹³, Ismail U. Biktееv¹³, Nataliya A. Borodulina⁴¹, Maksim V. Bragin¹³, Viktoria A. Brazhnik²⁴, Angela M. Budu⁴³, Galina A. Bykova³⁶, Kristina R. Vagapova⁴⁴, Darina D. Varlamova²⁷, Natalia N. Vezikova²⁷, Elena A. Verbitskaya²¹, Olga E. Vilкова¹⁸, Elena A. Vinnikova¹³, Vera V. Vustina⁴⁵, Elena A. Galova³, Vadim V. Genkel⁴⁶, Dmitry B. Giller⁵, Elena I. Gorshenina¹⁴, Elena V. Grigoryeva⁴⁶, Ekaterina Yu. Gubareva¹⁹, Gaukhar M. Dabylova³⁵, Anastasiya I. Demchenko¹⁹, Oleg Yu. Dolgikh⁴⁷, Melis Y. Duishobaev³⁴, Dmitry S. Evdokimov¹³, Ksenia E. Egorova⁴⁸, Aliya E. Zheldybaeva³⁵, Nataliya V. Zarechnova⁴², Yuliya D. Zimina⁴⁹, Svetlana Yu. Ivanova⁵⁰, Elena Yu. Ivanchenko³, Mariya V. Ilina²³, Mariya V. Kazakovtseva²⁹, Elena V. Kazymova⁵¹, Yuliya S. Kalina²⁰, Nadezhda A. Kamardina⁴², Anastasiya M. Karachenova²⁸, Igor A. Karetnikov⁵², Nina A. Karoli⁸, Magomed Kh. Karsiev¹³, Daria S. Kaskaeva²⁰, Karina F. Kasymova²⁰, Zhainagul B. Kerimbekova³⁴, Evgeniy S. Kim²⁶, Nina V. Kiseleva⁵³, Daria A. Klimenko¹⁹, Olga V. Kovalishena³, Sergey V. Kozlov²⁴, Elena V. Kolmakova¹³, Tatyana P. Kolchinskaya⁵⁴, Maria I. Kolyadich^{46,54}, Olga V. Kondryakova¹⁹, Marina P. Konoval¹³, Dmitriy Yu. Konstantinov¹⁹, Elena A. Konstantinova¹⁹, Vera A. Kordyukova³, Ekaterina V. Koroleva^{18,55}, Angelina Yu. Kraposhina^{20,21}, Tamara V. Kryukova¹, Alla S. Kuznetsova⁴⁶, Tatyana Yu. Kuzmina²⁰, Kirill V. Kuzmichev³⁰, Cholpon K. Kulchoreva³⁴, Tatyana V. Kuprina²⁷, Irina M. Kuranova⁵⁶, Liliya V. Kurenkova⁵⁷, Natalia Yu. Kurchugina¹⁹, Nadira A. Kushubakova³⁴, Valeriya I. Levankova⁵⁸, Alla A. Ledyaeva⁷, Tatyana V. Lisun³², Victoria E. Lisyanskaya¹⁵, Natalia A. Lyubavina³, Nadezhda A. Magdееva⁸, Konstantin V. Mazalov⁴², Viktoria I. Mayseenko³³, Aleksandra S. Makarova³¹, Abdirashit M. Maripov³⁴, Nikita V. Markov¹⁵, Anastasiya A. Marusina²³, Evgeniy S. Melnikov^{1,13}, Anna I. Metlinskaya¹⁵, Nikita B. Moiseenko¹⁸, Fasliniso N. Muradova³, Rimma G. Muradyan⁵⁹, Shagane N.

Musaelyan³⁹, Ekaterina S. Nekaeva³, Natalia M. Nikitina⁸, Sergey E. Nifontov¹⁵, Ekaterina Yu. Obolentseva¹⁵, Anna A. Obukhova¹⁵, Bela B. Ogurlieva^{2,60}, Alla A. Odegova²⁹, Yuliya V. Omarova³, Nazgul A. Omurzakova³⁴, Shunar O. Ospanova³⁵, Victoria A. Pavlova¹⁵, Ekaterina V. Pakhomova⁶¹, Liviu D. Petrov⁶², Svetlana S. Plastinina³, Dmitry A. Platonov²⁴, Vera A. Pogrebetskaya⁶³, Dmitry V. Polyakov², Dmitry S. Polyakov³, Ekaterina V. Ponomarenko⁶⁴, Larisa L. Popova¹⁹, Artem A. Potanin¹⁵, Natalia A. Prokofieva¹³, Yuliya D. Rabik¹⁵, Nikita A. Rakov³, Abdurahmon N. Rakhimov²⁵, Nadezhda A. Rozanova²², Irina V. Samus⁶⁵, Saltanat Serikbolkyzy³⁵, Yana A. Sidorkina²⁴, Andrey A. Simonov¹³, Valeriya V. Skachkova⁴⁵, Ruth D. Skvortsova¹⁵, Daniil S. Skuridin¹⁵, Daria V. Solovieva¹⁸, Irina A. Solovieva^{20,21}, Irina M. Sukhomlinova⁶⁶, Anastasiya G. Sushilova¹³, Dilnoza R. Tagaeva²⁵, Elena P. Tikhonova²⁰, Danil S. Tokmin⁶⁷, Anastasiya A. Tolmacheva^{68,69}, Mariya S. Torgunakova²⁰, Ksenia V. Trenogina⁴⁵, Natalia A. Trostyanetskaya¹³, Dmitriy A. Trofimov^{17,26}, Marina A. Trubnikova^{1,70}, Alexander A. Tulichev^{3,71}, Assiya T. Tursunova³⁵, Nina D. Ulanova³⁰, Oleg V. Fatenkov¹⁹, Olga V. Fedorishina³¹, Tatyana S. Fil¹³, Irina Yu. Fomina^{3,72}, Irina S. Fominova⁷³, Irina A. Frolova⁴², Svetlana M. Tsvinger²⁸, Vera V. Tsoma⁷, Meerim B. Cholponbaeva³⁴, Tatyana I. Chudinovskikh²⁹, Igor V. Shavrin⁷⁴, Olga A. Shevchenko⁷⁵, Dzhosgun R. Shikhaliev¹⁵, Ekaterina A. Shishkina³⁶, Konstantin Yu. Shishkov¹⁹, Stanislav Yu. Shcherbakov⁷⁶, Galina V. Shcherbakova⁵, Ekaterina A. Yausheva⁵¹

Aim. To investigate on post-COVID period in patients of the Eurasian region.

Material and methods. A total of 9364 consecutively hospitalized patients were included in ACTIV registry. Enrollment of patients began on June 29, 2020, and was completed on March 30, 2021, corresponding to the first and second waves of the pandemic. Demographic, clinical, and laboratory data, computed tomography (CT) results, information about in-hospital clinical course and complications of COVID-19 during hospitalization were extracted from electronic health records using a standardized data collection form. The design included follow-up telephone interviews with a standard questionnaire at 3, 6, and 12 months to examine the course of post-COVID period.

Results. According to ACTIV register, 63% of patients after COVID-19 had new adverse symptoms or exacerbations of the existing symptoms lasting for up to 1 year. After hospital discharge, 79.8% of patients sought unscheduled medical attention in the first 3 months, 79.1% at 4-6 months, and 64.8% at 7-12 months. Readmission rate was 11.8% in the first 3 months, 10.9% at 4-6 months, and 10.1% at 7-12 months. The most common reasons for unscheduled treatment in the first 3 months were uncontrolled hypertension, decompensated type 2 diabetes, destabilization of coronary artery disease, gastrointestinal disease, AF episodes, exacerbation of asthma and chronic obstructive pulmonary disease, decompensated heart failure (HF). The 12-month mortality of COVID-19 survivors after the discharge was 3.08%. Multivariate analysis showed that independent risk factors for fatal outcome were age (direct correlation), the levels of hemoglobin (inverse correlation), oxygen saturation (inverse correlation), and aspartate aminotransferase (direct correlation), as well as class III-IV HF, prior stroke, cancer, in-hospital acute kidney injury. Based on these identified risk factors, a nomogram was constructed to determine the 3-month mortality risk after discharge.

Conclusion. Analysis of ACTIV register showed that end of the acute phase of COVID-19 does not imply a complete recovery.

Keywords: COVID-19, post-COVID period, readmissions.

Relationships and Activities: none.

Trial ID: "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)", NCT 04492384 (ClinicalTrials.gov).

¹Association "Eurasian Association of Therapists", Moscow, Russia; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴S. Avdalbekyan National Institute of Health, Yerevan, Armenia; ⁵I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁶Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia; ⁷Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ⁸V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia; ⁹E. I. Chazov National medical research center of cardiology, Moscow, Russia; ¹⁰Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; ¹¹Erebouni Cardiology Center, Cardiology and Cardiac Surgery Clinic, Yerevan, Armenia; ¹²Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Kishinev, Moldova; ¹³I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia; ¹⁴Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia; ¹⁵Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia; ¹⁶Interregional Clinical Diagnostic Center, Kazan, Russia; ¹⁷Kazan State Medical University, Kazan, Russia; ¹⁸Lobachevsky Nizhny Novgorod National Research State University, Nizhny Novgorod, Russia; ¹⁹Samara State Medical University, Samara, Russia; ²⁰V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk state medical University, Krasnoyarsk, Russia; ²¹Regional Clinical

Hospital, Krasnoyarsk, Russia; ²²Krasnogorsk city hospital № 1, Krasnogorsk, Russia; ²³Kirovsk Interdistrict Hospital, Kirovsk, Russia; ²⁴City Hospital № 51, Moscow, Russia; ²⁵Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation, Tashkent, Uzbekistan; ²⁶Medical Center "GAUZ GKB № 7", Kazan, Russia; ²⁷Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia; ²⁸Chita State Medical Academy, Chita, Russia; ²⁹Kirov State Medical University, Kirov, Russia; ³⁰City Clinical Hospital № 13 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; ³¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia; ³²Moscow City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia; ³³Gomel State Medical University, Gomel, Belarus; ³⁴M. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyzstan; ³⁵Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Alma-Ata, Kazakhstan; ³⁶E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia; ³⁷Kazakh University of Continuing Education, Alma-Ata, Kazakhstan; ³⁸I. Zhekenova Clinical Infectious Diseases Hospital, Alma-Ata, Kazakhstan; ³⁹Yerevan State Medical University, Yerevan, Armenia; ⁴⁰Central Clinical Hospital with Polyclinic of the Office of the President of RF, Moscow, Russia; ⁴¹Perm Regional Clinical Cardiology Dispensary, Perm, Russia; ⁴²The Volga District Medical Centre, Nizhny Novgorod, Russia; ⁴³Clinical City Hospital № 1 of Kishinev, Kishinev, Moldova; ⁴⁴Polyclinic № 1 Polyclinic of the Office of the President of RF, Moscow, Russia; ⁴⁵Perm Regional Clinical Hospital, Perm, Russia; ⁴⁶South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; ⁴⁷Chapaevskaya Central City Hospital, Chapaevsk, Russia; ⁴⁸V. A. Baranov Republic hospital, Petrozavodsk, Russia; ⁴⁹City Clinical Hospital № 25, Novosibirsk, Russia; ⁵⁰Hospital for Veterans, Petrozavodsk, Russia; ⁵¹Clinical Hospital RZHD Meditsyna at Samara railway station, Samara, Russia; ⁵²Irkutsk regional clinical hospital of Conferred Order of Merit, Irkutsk, Russia; ⁵³Nizhny Novgorod City Hospital № 40, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵⁴Order of the Red Banner of Labor City Clinical Hospital №1 of Chelyabinsk, Chelyabinsk, Russia; ⁵⁵City clinical hospital № 5 of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; ⁵⁶Gorodetskaya Central City Hospital of Nizhny Novgorod Region, Russia; ⁵⁷S. V. Katkov Republic hospital, Saransk, Russia; ⁵⁸Republic of Karelia City Polyclinic №1, Petrozavodsk, Russia; ⁵⁹Global Medical System clinics and hospitals, Moscow, Russia; ⁶⁰Moscow City Clinical Hospital № 4, Moscow, Russia; ⁶¹Republican tuberculosis dispensary, Petrozavodsk, Russia; ⁶²Health Center of Briceni, Briceni, Moldova; ⁶³City Clinical Hospital № 38 of Nizhny Novgorod Region, Nizhny Novgorod, Russia; ⁶⁴Medical center "Zimamed", Krasnodar, Russia; ⁶⁵Kemerovo regional clinical psychiatric hospital, Kemerovo, Russia; ⁶⁶Saint-Petersburg hospital for veterans, St. Petersburg, Russia; ⁶⁷Labs of the Future, Moscow, Russia; ⁶⁸Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia; ⁶⁹Novosibirsk Regional Clinical Hospital of War Veterans №3, Novosibirsk, Russia; ⁷⁰OOO Fresenius Medical Care Kuban, Krasnodar, Russia; ⁷¹City Clinical Hospital № 3, Nizhny Novgorod, Russia; ⁷²City Polyclinic №1 of Prioksky District of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod, Russia; ⁷³Republic of Mordovia Clinical Hospital № 4, Saransk, Russia; ⁷⁴Meds, Moscow, Russia; ⁷⁵Samara City Polyclinic № 3, Samara, Russia; ⁷⁶Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia.

Gregory P. Arutyunov ORCID: 0000-0002-6645-2515, Ekaterina I. Tarlovskaya* ORCID: 0000-0002-9659-7010, Alexander G. Arutyunov ORCID: 0000-0003-1180-3549, Yuri N. Belenkov ORCID: 0000-0002-3014-6129, Alexandra O. Konradi ORCID: 0000-0001-8169-7812, Yuri M. Lopatin ORCID: 0000-0003-1943-1137, Andrey P. Rebrov ORCID: 0000-0002-3463-7734, Sergey N. Tereshchenko ORCID: 0000-0001-9234-6129, Anna I. Chesnikova ORCID: 0000-0002-9323-592X, Hamlet G. Hayrapetyan ORCID: 0000-0002-8764-5623, Aleksandr P. Babin ORCID: none, Igor G. Bakulin ORCID: 0000-0002-6151-2021, Natalia V. Bakulina ORCID:

- 0000-0003-4075-4096, Larisa A. Balykova ORCID: 0000-0002-2290-0013, Anna S. Blagonravova ORCID: 0000-0002-1467-049X, Marina V. Boldina ORCID: 0000-0002-1794-0707, Maria I. Butomo ORCID: 0000-0003-2506-0862, Alexandra R. Vaisberg ORCID: 0000-0003-3658-5330, Albert S. Galyavich ORCID: 0000-0002-4510-6197, Veronika V. Gomonova ORCID: 0000-0002-9816-9896, Natalia Yu. Grigoryeva ORCID: 0000-0001-6795-7884, Irina V. Gubareva ORCID: 0000-0003-1881-024X, Irina V. Demko ORCID: 0000-0001-8982-5292, Angelika V. Evzerikhina ORCID: none, Aleksandr V. Zharkov ORCID: 0000-0001-6649-0928, Anna A. Zateishchikova ORCID: 0000-0003-2563-6083, Umida K. Kamilova ORCID: 0000-0002-5104-456X, Zulfiya F. Kim ORCID: 0000-0003-4240-3329, Tatiana Yu. Kuznetsova ORCID: 0000-0002-6654-1382, Alexandr N. Kulikov ORCID: 0000-0002-4544-2967, Natalia V. Lareva ORCID: 0000-0001-9498-9216, Ekaterina V. Makarova ORCID: 0000-0003-4394-0687, Svetlana V. Malchikova ORCID: 0000-0002-2209-9457, Sergey V. Nedogoda ORCID: 0000-0001-5981-1754, Marina M. Petrova ORCID: 0000-0002-8493-0058, Ilya G. Pochinka ORCID: 0000-0001-5709-0703, Konstantin V. Protasov ORCID: 0000-0002-6516-3180, Denis N. Protsenko ORCID: 0000-0002-5166-3280, Dmitry Yu. Ruzanov ORCID: 0000-0001-5291-4937, Sergey A. Saiganov ORCID: 0000-0001-7319-2734, Akpay Sh. Sarybaev ORCID: 0000-0003-2172-9776, Natalia M. Selezneva ORCID: 0000-0002-3004-2063, Akhmetzhan B. Sugraliev ORCID: 0000-0002-8255-4159, Igor V. Fomin ORCID: 0000-0003-0258-5279, Olga V. Khlynova ORCID: 0000-0003-4860-0112, Olga Yu. Chizhova ORCID: 0000-0002-1716-7654, Igor I. Shaposhnik ORCID: 0000-0002-7731-7730, Dmitry A. Schukarev ORCID: none, Aygul K. Abdrahmanova ORCID: 0000-0002-6332-9503, Susanna A. Avetisyan ORCID: none, Hovhannes G. Avoyan ORCID: 0000-0002-3335-7255, Karine K. Azaryan ORCID: none, Galina T. Aimakhanova ORCID: none, Dinara A. Aypova ORCID: none, Almazbek Ch. Akunov ORCID: none, Marianna K. Alieva ORCID: 0000-0002-0763-6111, Asel R. Almukhambetova ORCID: 0000-0003-2887-6453, Alyona V. Aparkina ORCID: 0000-0001-8463-2379, Olga R. Aruslanova ORCID: 0000-0002-6974-2614, Ekaterina Yu. Ashina ORCID: 0000-0002-7460-2747, Olga Yu. Badina ORCID: 0000-0001-9068-8088, Olga Yu. Barysheva ORCID: 0000-0001-6317-1243, Tatiana I. Batluk ORCID: 0000-0002-0210-2321, Alina S. Batchaeva ORCID: none, Roman A. Bashkinov ORCID: 0000-0001-9344-1304, Anna M. Bitieva ORCID: 0000-0002-5383-2367, Ismail U. Bikhteev ORCID: 0000-0003-0663-3549, Nataliya A. Borodulina ORCID: 0000-0003-1107-5772, Maksim V. Bragin ORCID: 0000-0003-2308-4887, Viktoria A. Brazhnik ORCID: none, Angela M. Budu ORCID: none, Galina A. Bykova ORCID: 0000-0003-0823-4605, Kristina R. Vagapova ORCID: none, Darina D. Varlamova ORCID: 0000-0002-4015-5109, Natalia N. Vezikova ORCID: 0000-0002-8901-3363, Elena A. Verbitskaya ORCID: 0000-0002-5710-7082, Olga E. Vilkovala ORCID: 0000-0002-1129-7511, Elena A. Vinnikova ORCID: 0000-0002-5948-1561, Vera V. Vustina ORCID: 0000-0003-1466-285X, Elena A. Galova ORCID: 0000-0002-9574-2933, Vadim V. Genkel ORCID: 0000-0001-5902-3803, Dmitry B. Giller ORCID: 0000-0003-1946-5193, Elena I. Gorshechina ORCID: none, Elena V. Grigoryeva ORCID: 0000-0001-6064-560X, Ekaterina Yu. Gubareva ORCID: 0000-0001-6824-3963, Gaukhar M. Dabylova ORCID: none, Anastasiya I. Demchenko ORCID: none, Oleg Yu. Dolgikh ORCID: none, Melis Y. Duishebaev ORCID: none, Dmitry S. Evdokimov ORCID: 0000-0002-3107-1691, Ksenia E. Egorova ORCID: 0000-0003-4233-3906, Aliya E. Zheldybaeva ORCID: none, Nataliya V. Zarechnova ORCID: none, Yuliya D. Zimina ORCID: 0000-0001-9027-6884, Svetlana Yu. Ivanova ORCID: 0000-0002-0720-6621, Elena Yu. Ivanchenko ORCID: 0000-0003-4506-1053, Mariya V. Ilina ORCID: 0000-0003-2566-1086, Mariya V. Kazakovtseva ORCID: 0000-0002-0981-3601, Elena V. Kazylova ORCID: none, Yuliya S. Kalinina ORCID: 0000-0001-6037-5857, Nadezhda A. Kamardina ORCID: none, Anastasiya M. Karachenova ORCID: 0000-0003-1704-490X, Igor A. Karetnikov ORCID: 0000-0002-0922-6925, Nina A. Karoli ORCID: 0000-0002-7464-826X, Magomed Kh. Karsiev ORCID: 0000-0002-1794-0694, Daria S. Kaskaeva ORCID: 0000-0002-0794-2530, Karina F. Kasymova ORCID: 0000-0001-8448-6113, Zhainagul B. Kerimbekova ORCID: none, Evgeniy S. Kim ORCID: none, Nina V. Kiseleva ORCID: 0000-0002-0935-8717, Daria A. Klimenko ORCID: none, Olga V. Kovalishena ORCID: 0000-0002-9595-547X, Sergey V. Kozlov ORCID: none, Elena V. Kolmakova ORCID: none, Tatyana P. Kolchinskaya ORCID: none, Maria I. Kolyadich ORCID: 0000-0002-0168-1480, Olga V. Kondryakova ORCID: 0000-0002-4092-6612, Marina P. Konoval ORCID: 0000-0002-8187-6105, Dmitriy Yu. Konstantinov ORCID: 0000-0002-6177-8487, Elena A. Konstantinova ORCID: 0000-0002-6022-0983, Vera A. Kordyukova ORCID: none, Ekaterina V. Koroleva ORCID: none, Angelina Yu. Kraposhina ORCID: 0000-0001-6896-877X, Tamara V. Kryukova ORCID: none, Alla S. Kuznetsova ORCID: 0000-0002-1136-7284, Tatyana Yu. Kuzmina ORCID: 0000-0002-0105-6642, Kirill V. Kuzmichev ORCID: none, Cholpon K. Kulchoroeva ORCID: 0000-0003-2801-1994, Tatyana V. Kuprina ORCID: 0000-0002-1176-7309, Irina M. Kuranova ORCID: none, Liliya V. Kurenkova ORCID: none, Natalia Yu. Kurhugina ORCID: 0000-0003-2988-7402, Nadira A. Kushubakova ORCID: 0000-0001-6874-7125, Valeriya I. Levankova ORCID: 0000-0002-0788-4449, Alla A. Ledyeva ORCID: 0000-0003-4771-6025, Tatyana V. Lisun ORCID: 0000-0002-1616-4750, Victoria E. Lisyanskaya ORCID: none, Natalia A. Lyubavina ORCID: 0000-0002-8914-8268, Nadezhda A. Magdeeva ORCID: 0000-0002-6397-3542, Konstantin V. Mazalov ORCID: none, Victoria I. Mayseenko ORCID: 0000-0003-2133-4360, Aleksandra S. Makarova ORCID: 0000-0002-0486-9657, Abdirashit M. Maripov ORCID: 0000-0003-2175-0241, Nikita V. Markov ORCID: 0000-0002-6992-0169, Anastasiya A. Marusina ORCID: 0000-0002-5301-5746, Evgeniy S. Melnikov ORCID: 0000-0002-8521-6542, Anna I. Metlinskaya ORCID: 0000-0002-1264-1425, Nikita B. Moiseenko ORCID: 0000-0003-2072-6370, Fasliniso N. Muradova ORCID: 0000-0002-2723-8081, Rimma G. Muradyan ORCID: none, Shagane N. Musaelyan ORCID: none, Ekaterina S. Nekaeva ORCID: 0000-0002-8511-2276, Natalia M. Nikitina ORCID: 0000-0002-0313-1191, Sergey E. Nifontov ORCID: 0000-0002-8857-7992, Ekaterina Yu. Obolentseva ORCID: 0000-0002-3642-0440, Anna A. Obukhova ORCID: 0000-0003-4818-9255, Bela B. Ogurlieva ORCID: none, Alla A. Odegova ORCID: 0000-0001-9691-6969, Yuliya V. Omarova ORCID: 0000-0002-0942-6070, Nazgul A. Omurzakova ORCID: 0000-0003-3970-9706, Shunar O. Ospanova ORCID: none, Victoria A. Pavlova ORCID: 0000-0002-8479-0331, Ekaterina V. Pakhomova ORCID: 0000-0002-8335-4626, Liviu D. Petrov ORCID: none, Svetlana S. Plastinina ORCID: 0000-0002-0534-5986, Dmitry A. Platonov ORCID: 0000-0003-3011-0385, Vera A. Pogrebetskaya ORCID: none, Dmitry V. Polyakov ORCID: 0000-0002-8738-6924, Dmitry S. Polyakov ORCID: 0000-0001-8421-0168, Ekaterina V. Ponomarenko ORCID: none, Larisa L. Popova ORCID: 0000-0003-0549-361X, Artem A. Potanin ORCID: 0000-0002-3664-5586, Natalia A. Prokofieva ORCID: 0000-0002-7679-413X, Yuliya D. Rabik ORCID: none, Nikita A. Rakov ORCID: none, Abdurahmon N. Rakhimov ORCID: none, Nadezhda A. Rozanova ORCID: none, Irina V. Samus ORCID: 0000-0002-3293-5746, Saltanat Serikbolkyzy ORCID: none, Yana A. Sidorkina ORCID: none, Andrey A. Simonov ORCID: 0000-0002-7915-3880, Valeriya V. Skachkova ORCID: 0000-0001-7512-2414, Ruth D. Skvortsova ORCID: 0000-0002-9523-2749, Daniil S. Skuridin ORCID: 0000-0002-1541-9248, Daria V. Solovieva ORCID: 0000-0001-5695-0433, Irina A. Solovieva ORCID: 0000-0002-1999-9534, Irina M. Sukhomlinova ORCID: none, Anastasiya G. Sushilova ORCID: 0000-0002-7277-5046, Dilnoza R. Tagaeva ORCID: none, Elena P. Tikhonova ORCID: 0000-0001-6466-9609, Danil S. Tokmin ORCID: none, Anastasiya A. Tolmacheva ORCID: 0000-0003-1687-4100, Mariya S. Torgunakova ORCID: 0000-0002-5483-0048, Ksenia V. Trenogina ORCID: 0000-0002-4137-5533, Natalia A. Trostyansetskaya ORCID: none, Dmitriy A. Trofimov ORCID: 0000-0001-7613-7132, Marina A. Trubnikova ORCID: 0000-0003-4116-096X, Alexander A. Tulichev ORCID: 0000-0002-3157-2218, Assiya T. Tursunova ORCID: none, Nina D. Ulanova ORCID: 0000-0002-5107-6051, Oleg V. Fatenkov ORCID: 0000-0002-4928-5989, Olga V. Fedorishina ORCID: 0000-0002-0155-676X, Tatyana S. Fil ORCID: 0000-0002-2859-4942, Irina Yu. Fomina ORCID: none, Irina S. Fominova ORCID: none, Irina A. Frolova ORCID: 0000-0003-2274-6543, Svetlana M. Tsinger ORCID: 0000-0003-2082-9839, Vera V. Tsoma ORCID: 0000-0002-0662-1217, Meerim B. Cholponbaeva ORCID: none, Tatyana I. Chudinovskikh ORCID: 0000-0002-7515-2215, Igor V. Shavrin ORCID: none, Olga A. Shevchenko ORCID: none, Dzoshgun R. Shikhaliev ORCID: 0000-0002-8591-7576, Ekaterina A. Shishkina ORCID: 0000-0001-6965-7869, Konstantin Yu. Shishkov ORCID: 0000-0003-2942-6200, Stanislav Yu. Shcherbakov ORCID: none, Galina V. Shcherbakova ORCID: 0000-0003-2541-8692, Ekaterina A. Yausheva ORCID: none.

*Corresponding author:
etarlovskaya@mail.ru

Received: 30.10.2022 Revision Received: 12.12.2022 Accepted: 19.12.2022

For citation: Gregory P. Arutyunov, Ekaterina I. Tarlovskaya, Alexander G. Arutyunov, Yuri N. Belenkov, Alexandra O. Konradi, Yuri M. Lopatin, Andrey P. Rebrov, Sergey N. Tereshchenko, Anna I. Chesnikova, Hamlet G. Hayrapetyan, Aleksandr P. Babin, Igor G. Bakulin, Natalia V. Bakulina, Larisa A. Balykova,

Anna S. Blagonravova, Marina V. Boldina, Maria I. Butomo, Alexandra R. Vaisberg, Albert S. Galyavich, Veronika V. Gomonova, Natalia Yu. Grigoryeva, Irina V. Gubareva, Irina V. Demko, Angelika V. Evzerikhina, Aleksandr V. Zharkov, Anna A. Zateishchikova, Umida K. Kamilova, Zulfiya F. Kim, Tatiana Yu. Kuznetsova, Alexandr N. Kulikov, Natalia V. Lareva, Ekaterina V. Makarova, Svetlana V. Malchikova, Sergey V. Nedogoda, Marina M. Petrova, Ilya G. Pochinka, Konstantin V. Protasov, Denis N. Protchenko, Dmitry Yu. Ruzanov, Sergey A. Saiganov, Akpay Sh. Sarybaev, Natalia M. Selezneva, Akhmetzhan B. Sugraliev, Igor V. Fomin, Olga V. Khlynova, Olga Yu. Chizhova, Igor I. Shaposhnik, Dmitry A. Schukarev, Aygul K. Abdrakhmanova, Susanna A. Avetisyan, Hovhannes G. Avoyan, Karine K. Azaryan, Galina T. Aimakhanova, Dinara A. Aypova, Almazbek Ch. Akunov, Marianna K. Alieva, Asel R. Almukhambetova, Alyona V. Aparkina, Olga R. Aruslanova, Ekaterina Yu. Ashina, Olga Yu. Badina, Olga Yu. Barysheva, Tatiana I. Batluk, Alina S. Batchaeva, Roman A. Bashkinov, Anna M. Bitieva, Ismail U. Bikhiteev, Nataliya A. Borodulina, Maksim V. Bragin, Viktoria A. Brazhnik, Angela M. Budu, Galina A. Bykova, Kristina R. Vagapova, Darina D. Varlamova, Natalia N. Vezikova, Elena A. Verbitskaya, Olga E. Vilkova, Elena A. Vinnikova, Vera V. Vustina, Elena A. Galova, Vadim V. Genkel, Dmitry B. Giller, Elena I. Gorshenina, Elena V. Grigoryeva, Ekaterina Yu. Gubareva, Gaukhar M. Dabylova, Anastasiya I. Demchenko, Oleg Yu. Dolgikh, Melis Y. Duishobaev, Dmitry S. Evdokimov, Ksenia E. Egorova, Aliya E. Zheldybaeva, Nataliya V. Zarechnova, Yuliya D. Zimina, Svetlana Yu. Ivanova, Elena Yu. Ivanchenko, Mariya V. Ilina, Mariya V. Kazakovtseva, Elena V. Kazymova, Yuliya S. Kalinina, Nadezhda A. Kamardina, Anastasiya M. Karachenova, Igor A. Karetnikov, Nina A. Karoli, Magomed Kh. Karsiev, Daria S. Kaskaeva, Karina F. Kasymova, Zhainagul B. Kerimbekova, Evgeniy S. Kim, Nina V. Kiseleva, Daria A. Klimenko, Olga V. Kovalishena, Sergey V. Kozlov, Elena V. Kolmakova, Tatyana P. Kolchinskaya, Maria I. Kolyadich, Olga V. Kondryakova, Marina P. Konoval, Dmitriy Yu. Konstantinov, Elena A. Konstantinova, Vera A. Kordyukova, Ekaterina V. Koroleva, Angelina Yu. Kraposhina, Tamara V. Kryukova, Alla S. Kuznetsova, Tatyana Yu. Kuzmina, Kirill V. Kuzmichev,

Cholpon K. Kulchoroeva, Tatyana V. Kuprina, Irina M. Kuranova, Liliya V. Kurenkova, Natalia Yu. Kurhugina, Nadira A. Kushubakova, Valeriya I. Levankova, Alla A. Ledyeva, Tatyana V. Lisun, Victoria E. Lisyanskaya, Natalia A. Lyubavina, Nadezhda A. Magdeeva, Konstantin V. Mazalov, Victoria I. Mayseenko, Aleksandra S. Makarova, Abdirashit M. Maripov, Nikita V. Markov, Anastasiya A. Marusina, Evgeniy S. Melnikov, Anna I. Metlinskaya, Nikita B. Moiseenko, Fasliniso N. Muradova, Rimma G. Muradyan, Shagane N. Musaelyan, Ekaterina S. Nekaeva, Natalia M. Nikitina, Sergey E. Nifontov, Ekaterina Yu. Obolentseva, Anna A. Obukhova, Bela B. Ogurlieva, Alla A. Odegova, Yuliya V. Omarova, Nazgul A. Omurzakova, Shunor O. Ospanova, Victoria A. Pavlova, Ekaterina V. Pakhomova, Liviu D. Petrov, Svetlana S. Plastinina, Dmitry A. Platonov, Vera A. Pogrebetskaya, Dmitry V. Polyakov, Dmitry S. Polyakov, Ekaterina V. Ponomarenko, Larisa L. Popova, Artem A. Potanin, Natalia A. Prokofieva, Yuliya D. Rabik, Nikita A. Rakov, Abdurahmon N. Rakhimov, Nadezhda A. Rozanova, Irina V. Samus, Saltanat Serikbolkyzy, Yana A. Sidorkina, Andrey A. Simonov, Valeriya V. Skachkova, Ruth D. Skvortsova, Daniil S. Skuridin, Daria V. Solovieva, Irina A. Solovieva, Irina M. Sukhomlinova, Anastasiya G. Sushilova, Dilnoza R. Tagaeva, Elena P. Tikhonova, Danil S. Tokmin, Anastasiya A. Tolmacheva, Mariya S. Torgunakova, Ksenia V. Trenogina, Natalia A. Trostyanetskaya, Dmitriy A. Trofimov, Marina A. Trubnikova, Alexander A. Tulichev, Assiya T. Tursunova, Nina D. Ulanova, Oleg V. Fatenkov, Olga V. Fedorishina, Tatyana S. Fil, Irina Yu. Fomina, Irina S. Fominova, Irina A. Frolova, Svetlana M. Tsvinger, Vera V. Tsoma, Meerim B. Cholponbaeva, Tatyana I. Chudinovskikh, Igor V. Shavrin, Olga A. Shevchenko, Dzhoshgun R. Shikhaliev, Ekaterina A. Shishkina, Konstantin Yu. Shishkov, Stanislav Yu. Shcherbakov, Galina V. Shcherbakova, Ekaterina A. Yausheva. Clinical features of post-COVID period. Results of an International Register "Dynamics Analysis of Comorbidities in SARS-CoV-2 Survivors (ACTIV SARS-CoV-2)" (12-month follow-up). *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5270. doi:10.15829/1560-4071-2023-5270. EDN VHEPAD

Ключевые моменты

- По данным регистра АКТИВ ~80% пациентов, перенесших COVID-19, в течение года обращаются за внеплановой медицинской помощью, ~10% повторно госпитализируются.
- Наиболее частыми причинами обращения за внеплановой помощью являются: неконтролируемая артериальная гипертензия, декомпенсация сахарного диабета, дестабилизация ишемической болезни сердца.
- Летальность пациентов после выписки из стационара за год составила 3,08%. Факторами риска летального исхода являются: возраст (прямая связь), уровень гемоглобина (обратная связь), SpO₂ (обратная связь) и уровень аспаратамиотрансферазы (прямая связь), тяжелая сердечная недостаточность, инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание, острое почечное повреждение во время госпитализации.

Целью настоящего исследования является изучение особенностей течения постковидного периода у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) в Евразийском регионе.

Key messages

- According to the AKTIV registry, about 80% of COVID-19 survivors seek unscheduled medical attention during the year, while about 10% are rehospitalized.
- The most common reasons for seeking unscheduled care are uncontrolled hypertension, decompensated diabetes, destabilization of coronary artery disease.
- The mortality rate of patients after hospital discharge for the year was 3,08%. There were following risk factors for death: age (direct correlation), the levels of hemoglobin (inverse correlation), oxygen saturation (inverse correlation), and aspartate aminotransferase (direct correlation), as well as severe heart failure, prior stroke, cancer, in-hospital acute kidney injury.

Период наблюдения составил 12 мес. от момента выписки¹.

¹ Свидетельство о регистрации базы данных № 2021622728. База данных регистра "АКТИВ1 & АКТИВ 2" Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2. Правообладатель: ассоциация "Евразийская ассоциация терапевтов" (RU), 01.12.2021.

Материал и методы

Исследование было одобрено Комитетом по этике ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России и зарегистрировано в базе данных ClinicalTrials.gov как "Analysis of Chronic Non-infectious Diseases Dynamics After COVID-19 Infection in Adult Patients (ACTIV)", идентификатор NCT 04492384. Информация о Регистре располагается на сайте "Евразийской Ассоциации Терапевтов" или по прямой ссылке: <https://ACTIV.euat.ru>.

В регистр АКТИВ включались, с сохранением анонимности, мужчины и женщины старше 18 лет с диагнозом COVID-19 (данные анализа мазка из носа и ротоглотки, титр антител к вирусу SARS-CoV-2, типичная картина по данным компьютерной томографии (КТ)), находящиеся на лечении в стационаре.

Всего в регистр АКТИВ включено 9364 последовательно госпитализированных пациента. Начало набора пациентов в регистр АКТИВ 29.06.2020г, завершение набора 30.03.2021г, что соответствует 1-й и 2-й волнам пандемии.

Демографические (возраст, пол), клинические (история болезни, принимаемые лекарственные препараты при поступлении, признаки и симптомы при госпитализации и физикальное обследование при госпитализации), лабораторные данные, данные КТ, клинического течения в больнице и осложнений COVID-19 были извлечены из электронных медицинских карт с использованием стандартной формы для сбора данных. Для изучения особенностей течения постковидного периода дизайн регистра предполагал проведение контрольных телефонных опросов с помощью стандартной карты через 3, 6, 12 мес. Стандартная карта для опроса пациентов по телефону представлена на <https://activ.euat.ru/documents>. Оценка постковидного периода была запланирована у 5 тыс. пациентов, фактически через 3 мес. было выполнено 4017 телефонных звонков. Из них на 475 звонков (11,8%) пациенты не ответили, 443 (11,0%) ответа были расценены как некорректные (во время телефонного опроса получено <50% ответов от пациентов, либо отвечали родственники, которые не могли ответить на вопросы стандартной анкеты), в анализ включено 3099 качественно заполненных анкет. Через 6 мес. было выполнено 3213 телефонных звонков. Из них на 328 звонков (10,2%) пациенты не ответили, 392 (12,2%) ответа были расценены как некорректные, в анализ включено 2493 качественно заполненных анкет. Через 12 мес. было выполнено 2570 телефонных звонков. Из них на 401 звонок (15,6%) пациенты не ответили, 387 (15,0%) ответов были расценены как некорректные, в анализ вошло 1782 качественно заполненных анкеты.

Организовали и контролировали работу регистра 3 комитета: организационный, наблюдательный и ко-

митет по анализу конечных точек и контролю заполнения индивидуальных регистрационных карт (ИРК). ИРК и документооборот только электронные.

Данные были собраны из 26 медицинских центров в 7 странах (Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Кыргызская Республика, Республика Молдова, Республика Узбекистан). В сборе данных участвовали 140 врачей.

Включение пациентов было ограничено частотой COVID-19 и местными правилами сортировки пациентов с COVID-19 в каждом регионе. Каждая ИРК проходила контроль мониторов. Нозологический диагноз устанавливался на основании критериев МКБ-10.

Из историй болезни пациентов в ИРК были включены следующие лабораторные параметры: эритроциты, гемоглобин, лейкоциты, лимфоциты, тромбоциты, высокочувствительный сердечный тропонин Т или I, С-реактивный белок, прокальцитонин, газы артериальной крови (pCO_2 , pO_2), аспартатамино-трансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза, билирубин, глюкоза, альбумин, креатинин для расчета скорости клубочковой фильтрации, уровень калия в сыворотке, D-димер, лактатдегидрогеназа, международное нормализованное отношение, фибриноген, общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, триглицериды, сатурация крови кислородом (SpO_2). Всем пациентам в ИРК были внесены данные КТ органов грудной клетки. Острое почечное повреждение (ОПП) определяли согласно критериям KDIGO [1].

Модель анализа регистра. Главной целью анализа результатов регистра АКТИВ стало создание прогностического правила для расчета риска летального исхода в первые 3 мес. после выписки из стационара. Создание прогностического правила предполагало: анализ 56 переменных, отбор наиболее значимых в ходе многофакторного анализа и формирование многофакторной логит-модели для расчета индивидуального риска смерти. На основе многофакторной логит-модели было запланировано создание простой прогностической номограммы, что сделало бы возможным её внедрение в реальную клиническую практику.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала выполнялась в среде R². При расчете описательных статистик количественные переменные были проверены на соответствие нормальному распределению при помощи тестов Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова. В случае, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального, для описания центральной тенденции и меры рассеяния использовали среднее выборочное

² R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.

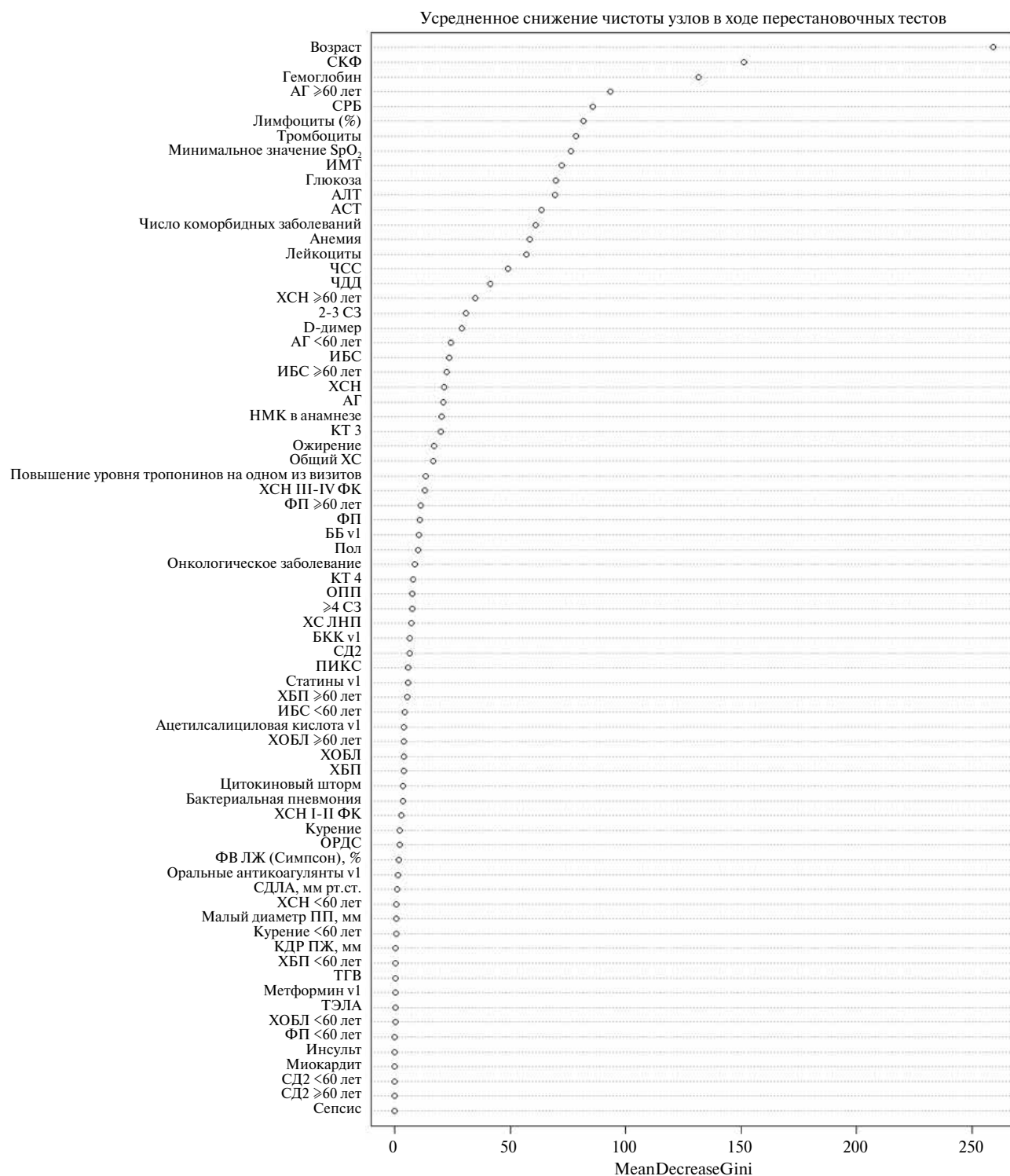


Рис. 1. Ранжирование переменных по усредненному снижению индекса Джини.

Примечание: по усредненной величине снижения индекса Джини определялась значимость (importance) каждой переменной, включенной в анализ.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ББ — бета-адреноблокаторы (прием до госпитализации), БКК — блокаторы каналов кальция (прием до госпитализации), ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КДР ПЖ — конечный диастолический размер правого желудочка, КТ — компьютерная томография, ЛНП — липопротеины низкой плотности, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое почечное повреждение, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЗ — сопутствующее заболевание, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СРБ — С-реактивный белок, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, SpO₂ — сатурация крови кислородом.

Таблица 1

**Анализ частоты обострения имеющихся или возникновения новых симптомов
в постгоспитальном периоде у пациентов, перенесших COVID-19**

Симптом, n (%)	1-3 мес., N=3099	4-6 мес., N=2493	7-12 мес., N=1782
Одышка (-)	1443 (61,3)	1235 (68,4)	949 (76,2)
Одышка (+)	911 (38,7)	571 (31,6)	297 (23,8)
Слабость (-)	2089 (67,5)	1895 (76,0)	1490 (83,6)
Слабость (+)	1008 (32,5)	598 (24,0)	292 (16,4)
Повышение АД (-)	2481 (80,1)	1952 (78,3)	1515 (85,0)
Повышение АД (+)	616 (19,9)	541 (21,7)	267 (15,0)
Сердцебиение (-)	2756 (89,0)	2305 (92,5)	1687 (94,7)
Сердцебиение (+)	341 (11,0)	188 (7,5)	95 (5,3)
Кашель (-)	2798 (90,3)	2356 (94,5)	1713 (96,1)
Кашель (+)	299 (9,6)	137 (5,5)	69 (3,9)
Боли в груди (-)	2938 (94,9)	2394 (96,0)	1736 (97,4)
Боли в груди (+)	159 (5,1)	99 (4,0)	46 (2,6)
Боли в мышцах (-)	2973 (96,0)	2435 (97,7)	1747 (98,0)
Боли в мышцах (+)	124 (4,0)	58 (2,3)	35 (2,0)
Потеря обоняния и/или вкуса (-)	2989 (96,5)	2441 (97,9)	1761 (98,8)
Потеря обоняния и/или вкуса (+)	108 (3,5)	52 (2,1)	21 (1,2)
Боли в суставах (-)	3043 (98,2)	338 (87,8)	213 (86,9)
Боли в суставах (+)	56 (1,8)	47 (12,2)	32 (13,1)
Диарея (-)	3052 (98,5)	2479 (99,4)	1766 (99,1)
Диарея (+)	45 (1,4)	14 (0,6)	16 (0,9)
Отеки ног (-)	3077 (99,4)	2489 (99,8)	1776 (99,7)
Отеки ног (+)	20 (0,6)	4 (0,2)	6 (0,3)

Сокращение: АД — артериальное давление.

Таблица 2

**Сравнительный анализ клинико-демографических параметров пациентов
с сохраняющимися симптомами и без них через 3 мес. после выписки из стационара**

Параметр n (%)	Нет симптомов, N=1347	Есть симптомы, N=1750	ОШ [95% ДИ]	p. ratio	p. overall
Возраст	52,0 [40,0;62,0]	58,0 [49,0;67,0]	1,03 [1,03;1,04]	<0,001	<0,001
Женщины	686 (50,9)	1015 (58,0)	1,33 [1,15;1,54]	<0,001	<0,001
Ожирение	252 (24,9)	513 (35,9)	1,69 [1,41;2,02]	<0,001	<0,001
АГ	508 (38,0)	1018 (58,3)	2,28 [1,97;2,64]	<0,0001	<0,001
ИБС	114 (8,5)	350 (20,0)	2,69 [2,15;3,38]	<0,0001	<0,001
ПИКС	26 (1,9)	92 (5,3)	2,79 [1,82;4,43]	<0,001	<0,001
ФП	34 (2,5)	100 (5,7)	2,32 [1,58;3,50]	<0,001	<0,001
ХСН	67 (5,0)	213 (12,2)	2,63 [1,99;3,52]	<0,001	<0,001
СД	136 (10,2)	305 (17,5)	1,87 [1,51;2,32]	<0,001	<0,001
ХБП	34 (2,5)	123 (7,0)	2,89 [1,99;4,33]	<0,001	<0,001
ХОБЛ	38 (2,8)	80 (4,6)	1,64 [1,11;2,45]	0,012	0,012
БА	40 (3,0)	82 (4,7)	1,59 [1,09;2,37]	0,015	0,015
Онкологическое заболевание	39 (2,9)	91 (5,2)	1,83 [1,25;2,70]	0,001	0,001
Анемия	195 (16,2)	331 (20,5)	1,34 [1,10;1,63]	0,003	0,003
≥1 осложнение во время госпитализации	401 (29,8)	677 (38,7)	1,49 [1,28;1,73]	<0,001	<0,001
ОРДС	5 (0,4)	39 (2,2)	5,95 [2,56;17,6]	<0,001	<0,001
ОПП	74 (5,5)	180 (10,3)	1,97 [1,49;2,62]	<0,001	<0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОПП — острое почечное повреждение, ОШ — отношение шансов, ОРДС — острый респираторный дистресс синдром, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

значение и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), а в случае, если распределение статистически значимо отличалось от нормального — медиану и квартили (Me

[Q_1 ; Q_3]). При оценке статистической значимости различий для количественных признаков использовался критерий Манна-Уитни в случае, если рас-

Таблица 3

**Частота обращений за внеплановой медицинской помощью
в постгоспитальном периоде пациентов, перенесших COVID-19**

Вариант обращения п (%)	1-3 мес., N=1419	4-6 мес., N=1111	7-12 мес., N=703
Хотя бы 1 обращение (-)	286 (20,2)	232 (20,9)	247 (35,2)
Хотя бы 1 обращение (+)	1130 (79,8)	878 (79,1)	455 (64,8)
Обращение за амбулаторной помощью (-)	303 (23,2)	244 (23,5)	251 (37,6)
Обращение за амбулаторной помощью (+)	1004 (76,8)	793 (76,5)	416 (62,4)
Госпитализация (-)	448 (72,7)	352 (74,4)	306 (81,2)
Госпитализация (+)	168 (27,3)	121 (25,6)	71 (18,8)
Вызов скорой помощи (-)	462 (86,0)	355 (85,7)	312 (95,7)
Вызов скорой помощи (+)	75 (14,0)	59 (14,3)	14 (4,29)

Таблица 4

**Причины обращений за внеплановой медицинской помощью пациентов,
перенесших COVID-19, в постгоспитальном периоде**

Причины обращений п (%)	1-3 мес.	4-6 мес.	7-12 мес.
АГ (-)	959 (67,6)	738 (66,4)	530 (75,4)
АГ (+)	459 (32,4)	373 (33,6)	173 (24,6)
СД2 (-)	1274 (89,8)	1008 (90,8)	664 (94,6)
СД2 (+)	145 (10,2)	102 (9,2)	38 (5,4)
ИБС (-)	1312 (92,6)	1026 (92,4)	672 (95,7)
ИБС (+)	105 (7,4)	84 (7,6)	30 (4,3)
ХСН (-)	1384 (97,7)	1098 (98,9)	698 (99,4)
ХСН (+)	32 (2,3)	12 (1,1)	4 (0,6)
ФП (-)	1374 (97,0)	1086 (97,8)	691 (98,4)
ФП (+)	42 (3,0)	24 (2,2)	11 (1,6)
ХБП (-)	1397 (98,7)	1099 (99,0)	696 (99,1)
ХБП (+)	19 (1,3)	11 (1,0)	6 (0,9)
ХОБЛ (-)	1384 (97,7)	1091 (98,3)	689 (98,1)
ХОБЛ (+)	32 (2,3)	19 (1,7)	13 (1,9)
Гипотиреоз (-)	1405 (99,2)	1103 (99,4)	697 (99,3)
Гипотиреоз (+)	11 (0,8)	7 (0,6)	5 (0,7)
Инсульт (-)	1409 (99,5)	1105 (99,5)	693 (98,7)
Инсульт (+)	7 (0,5)	5 (0,5)	9 (1,3)
Заболевания суставов (-)	1390 (98,1)	1080 (97,3)	683 (97,3)
Заболевания суставов (+)	27 (1,9)	30 (2,7)	19 (2,7)
ТГВ (-)	1405 (99,2%)	1108 (99,8)	702 (100)
ТГВ (+)	11 (0,8)	2 (0,2)	0 (0,0)
СД1 (-)	1407 (99,4)	1105 (99,5)	698 (99,4)
СД1 (+)	9 (0,6)	5 (0,5)	4 (0,6)
Вирусный гепатит (-)	1413 (99,8)	1109 (99,9)	701 (99,9)
Вирусный гепатит (+)	3 (0,2)	1 (0,1)	1 (0,1)
ВИЧ-инфекция (-)	1414 (99,9)	1110 (100)	702 (100)
ВИЧ-инфекция (+)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
ТЭЛА (-)	1414 (99,9)	1110 (100)	702 (100)
ТЭЛА (+)	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
ОИМ (-)	1412 (99,7)	1107 (99,7)	702 (100)
ОИМ (+)	4 (0,3)	3 (0,3)	0 (0,0)
БА (-)	1376 (97,0)	1085 (97,7)	684 (97,4)
БА (+)	42 (3,0)	25 (2,3)	18 (2,6)
Заболевания ЖКТ (-)	1340 (94,6)	1039 (93,5)	673 (95,9)
Заболевания ЖКТ (+)	77 (5,4)	72 (6,5)	29 (4,1)

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОИМ — острый инфаркт миокарда, СД1 — сахарный диабет 1 типа, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоз легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 5

**Сравнительный анализ клинико-демографических параметров пациентов,
обращавшихся и не обращавшихся за внеплановой медицинской помощью
в 1-3 мес. постгоспитального периода**

Параметр, N (%)	Не обращались, N=286	Обращались, N=1130	ОШ [95% ДИ]	p. ratio	p. overall
Женщины	151 (52,8%)	686 (60,7%)	1,38 [1,06;1,79]	0,016	0,018
Нет СЗ	118 (41,3%)	267 (23,6%)	Ref.	Ref.	
1 СЗ	87 (30,4%)	360 (31,9%)	1,83 [1,33;2,52]	<0,001	<0,001
2-3 СЗ	65 (22,7%)	400 (35,4%)	2,71 [1,94;3,83]	<0,001	<0,001
≥4 СЗ	16 (5,59%)	103 (9,12%)	2,82 [1,63;5,16]	<0,001	<0,001
АГ	125 (43,7%)	699 (61,9%)	2,09 [1,61;2,72]	<0,001	<0,001
ИБС	29 (10,1%)	253 (22,4%)	2,54 [1,72;3,90]	<0,001	<0,001
ФП	4 (1,40%)	78 (6,90%)	5,04 [2,07;16,9]	<0,001	<0,001
ПИКС	5 (1,75%)	70 (6,19%)	3,60 [1,59;10,5]	0,001	0,004
ХСН	18 (6,29%)	152 (13,5%)	2,30 [1,42;3,94]	<0,001	0,001
НМК в анамнезе	1 (0,35%)	40 (3,54%)	9,16 [2,01;21,6]	0,001	0,007
СД2	31 (10,8%)	219 (19,4%)	1,97 [1,34;2,99]	<0,001	0,001
ХБП	12 (4,20%)	92 (8,14%)	2,00 [1,12;3,91]	0,017	0,031
ХОБЛ	4 (1,40%)	57 (5,04%)	3,61 [1,47;12,2]	0,003	0,011
БА	7 (2,45%)	65 (5,75%)	2,38 [1,15;5,81]	0,017	0,034
Онкологическое заболевание	8 (2,80%)	65 (5,75%)	2,08 [1,05;4,79]	0,036	0,062

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, НМК — нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношение шансов, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СЗ — сопутствующее заболевание, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

пределение величины статистически значимо отличалось от нормального, или t-критерий Стьюдента, если распределение статистически значимо не отличалось от нормального.

При расчете показателя отношения шансов (ОШ) и его 95% доверительного интервала (ДИ) применялся метод однофакторной регрессии. Для построения многофакторной логит-модели предсказания риска развития конечной точки был использован алгоритм машинного обучения "случайный лес" ("random forest" [2]). Было проанализировано 56 переменных, с целью отбора наиболее значимых предикторов прогноза. В ходе реализации алгоритма "случайного леса" с использованием процедур перестановочных тестов определялась значимость (importance) каждой переменной, включенной в анализ по усредненной величине снижения индекса Джини (рис. 1).

На основании отобранных 9 независимых переменных была построена многофакторная логит-модель. Для полученной модели при помощи ROC-анализа была выполнена оценка площади под кривой (AUC), чувствительность и специфичность модели оценивались в точке Юдена (Youden). Порогом отсека для уровня значимости при проверке статистических гипотез было выбрано значение $p < 0,05$. Для построения номограммы использовалась библиотека rms (Regression Modeling Strategies) версии 6.3.-0³.

³ <https://hbiostat.org/R/rms/>, <https://github.com/harrelfe/rms>.

Результаты

Всего в регистр АКТИВ включено 9364 пациента, средний возраст 59,0 [48,0;68,0] лет, мужчины — 4404 (47,0%) пациента.

Анализ частоты обострения имеющихся и/или вновь возникших симптомов в постгоспитальном периоде у пациентов, перенесших COVID-19

При опросе пациентов установлено, что через 3 мес. 56,5%, через 6 мес. 50,0% и через 12 мес. 63,0% пациентов указывали на беспокоящие их симптомы.

Чаще всего пациенты жаловались на одышку, слабость, повышение артериального давления (АД) и сердцебиение, через 3 мес. частота этих симптомов составляла 38,7%, 32,5%, 19,9% и 11,0%, соответственно (табл. 1). В течение 9 последующих месяцев частота встречаемости этих симптомов снизилась и к 12 мес. наблюдения одышка беспокоила 23,8% пациентов, слабость — 16,4%, повышение АД — 15,0% и сердцебиение — 5,3% пациентов.

Пациенты, у которых обострялись имеющиеся и/или возникали новые симптомы, были старше, чем пациенты, не предъявлявшие жалоб (52,0 [40,0;62,0] vs 58,0 [49,0;67,0] лет, $p < 0,001$), среди них было больше женщин, они чаще имели факторы риска (ФР) (артериальная гипертензия (АГ) и ожирение) и сопутствующие заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет 2 типа (СД2), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиаль-

Таблица 6

Летальность пациентов с COVID-19 в 1-3 мес. постгоспитального периода в зависимости от коморбидности

Заболевание, N (%)	Выжившие, N=3089	Умершие, N=58 (1,88%)	ОШ [95% ДИ]	p. ratio	p. overall
*ССЗ (-)	1479 (99,4)	9 (0,60)	Ref.	Ref.	<0,001
ССЗ (+)	1610 (97,0)	49 (2,95)	4,93 [2,53;10,8]	<0,001	
ХСН (-)	2807 (98,8)	35 (1,23)	Ref.	Ref.	<0,001
ХСН (+)	282 (92,5)	23 (7,54)	6,55 [3,76;11,2]	<0,001	
ХСН I-II ФК (-)	2807 (98,8)	35 (1,23)	Ref.	Ref.	0,001
ХСН I-II ФК (+)	206 (95,4)	10 (4,63)	3,93 [1,81;7,79]	0,001	
ХСН III-IV (-)	2807 (98,8)	35 (1,23)	Ref.	Ref.	<0,001
ХСН III-IV (+)	75 (85,2)	13 (14,8)	14,0 [6,83;27,0]	<0,001	
Онкологическое заболевание	2956 (98,3)	50 (1,66)	Ref.	Ref.	0,004
	133 (94,3)	8 (5,67)	3,61 [1,55;7,38]	0,005	

Примечание: * — в случае количественного признака представлено ОШ для изменения показателя на 1 единицу измерения в сторону увеличения.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, p. ratio — уровень статистической значимости для показателя ОШ, p. overall — уровень статистической значимости для межгрупповых различий, Ref. — Reference, референсный уровень, относительно которого рассчитывается отношение шансов.

Таблица 7

Структура причин летальных исходов пациентов с COVID-19 в постгоспитальном периоде

Причина смерти, N (%)	1-3 мес., N=58	4-6 мес., N=13	7-12 мес., N=12	Всего за 12 мес., N=83
ОСН	13 (22,4)	2 (15,4)	2 (16,7)	17 (20,5)
ОКС	6 (10,3)	1 (7,7)	1 (8,3)	8 (9,6)
ОНМК	6 (10,3)	1 (7,7)	3 (25,0)	10 (12,0)
Онкологическое заболевание	4 (6,9)	3 (23,1)	1 (8,3)	8 (9,6)
Повторная COVID-19	2 (3,4)	0		2 (2,4)
ТЭЛА	2 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,4)
Терминальная ПН	3 (5,2)	0 (0,0)		3 (3,6)
Основное заболевание	1* (1,7)	1** (7,7)		2 (2,4)
Несчастный случай	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (8,3)	2 (2,4)
Неизвестно	21 (36,2)	4 (30,8)	4 (33,3)	29 (34,9)

Примечание: * — ВИЧ инфекция, ** — системная красная волчанка.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПН — почечная недостаточность, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, COroNaVirus Disease 2019.

ная астма (БА), онкологические заболевания, анемия (табл. 2).

Анализ госпитального периода показал, что острый респираторный дистресс синдром и ОПП встречалось достоверно чаще в когорте пациентов с обострением имеющихся и/или новыми симптомами в постгоспитальном периоде (табл. 2).

Таким образом, тяжелее переносили постковидный период пациенты старшего возраста, имеющие хронические заболевания, пациенты с более тяжелым течением острого периода заболевания.

Обращения за внеплановой медицинской помощью в постгоспитальном периоде пациентов, перенесших COVID-19

Пациенты, перенесшие COVID-19, после выписки из стационара часто обращались за внеплановой медицинской помощью: в течение первых 3 мес. — 79,8%, за 4-6 мес. — 79,1%, за 7-12 мес. — 64,8% (табл. 3). За амбулаторной помощью обращались

76,8% пациентов, в 14% случаев пациенты обращались к службе скорой медицинской помощи, в 27% случаев потребовалась повторная госпитализация. Частота повторных госпитализаций среди выписанных пациентов в первые 3 мес. составила 11,8%, за 4-6 мес. 10,9%, за 7-12 мес. — 10,1%.

Наиболее частыми причинами обращения за внеплановой медицинской помощью в первые 3 мес. были: неконтролируемая АГ (32,4%), декомпенсация СД2 (10,2%), дестабилизация ИБС (7,4%), заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (5,4%), приступы фибрилляции предсердий (ФП) (3,0%), обострение БА (3,0%) и ХОБЛ (2,3%), декомпенсация ХСН (2,3%) (табл. 4).

Пациенты, обращавшиеся за внеплановой медицинской помощью, были старше, чем пациенты, не обращавшиеся за внеплановой помощью (59,0 [50,0;68,0] vs 52,0 [43,0;61,0] лет, $p<0,001$), среди них было больше женщин (60,7% vs 52,8%, $p=0,016$),

у них был выше уровень общего холестерина (4,78 [3,88;5,90] vs 4,10 [3,55;4,85] ммоль/л, $p=0,014$) и выше степень полиморбидности (табл. 5). Чаще обращались за медицинской помощью пациенты, страдавшие АГ, ИБС, ФП, СД 2, ХБП, ХОБЛ, БА, онкологическим заболеванием, ХСН и имевшие инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе.

Летальность в постгоспитальном периоде пациентов, перенесших COVID-19

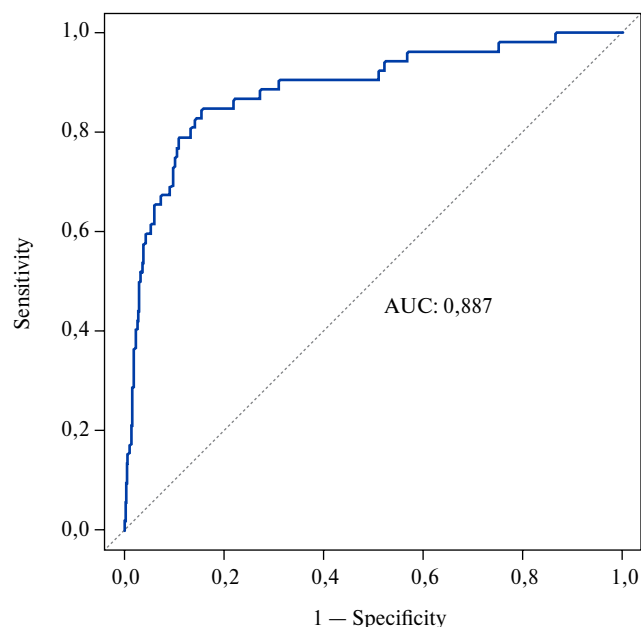
Летальность пациентов с COVID-19 после выписки из стационара в первые 3 мес. составила 1,88% (58 из 3089), за 4-6 мес. — 0,52% (13 из 2485), за 7-12 мес. 0,68% (12 из 1774). Таким образом, за 12 мес. летальность составила 3,08%.

При оценке летальности в когортах пациентов с различной коморбидностью установлено, что самый высокий уровень летальности в первые 3 мес. наблюдался у пациентов с ХСН (7,54%), особенно у пациентов с III-IV функционального класса (ФК) ХСН (14,8%) (табл. 6), у пациентов с онкологическими заболеваниями (5,7%) и у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (2,95%).

В период 4-6 мес. более высокая летальность сохранялась у пациентов с онкологическими заболеваниями в сравнении с пациентами без этих заболеваний (4,76% vs 0,33%, ОШ 15,0 [4,35;46,7], $p<0,001$).

Самой частой причиной летального исхода являлась острая сердечная недостаточность (СН), которая составляла в структуре летальных исходов за 12 мес. 20,5% (табл. 7). Инсульт был причиной летальных исходов в 12% случаев, острый коронарный синдром в 9,6%. В целом ССЗ были причиной летальных исходов в 42,1% случаев, онкологические заболевания — в 9,6%, терминальная почечная недостаточность — в 3,6%.

Для предсказания риска развития конечной точки (смерть в течение 3 мес. после выписки из стационара) при помощи алгоритма машинного обучения "случайный лес" ("random forest"), была построена прогностическая многофакторная логит-модель. В ходе построения модели были проанализированы 56 переменных (клинические, лабораторные, инструментальные параметры). Анализ переменных проходил с использованием процедур перестановочных тестов, в ходе которого определялась значимость (importance) каждой переменной, включенной в анализ по усредненной величине снижения индекса Джини (рис. 1). При проведении многофакторного анализа было установлено, что среди проанализированных переменных, такие переменные как возраст (прямая связь), уровень гемоглобина (обратная связь), SpO₂ (обратная связь) и уровень АСТ (прямая связь), а также ХСН III-IV ФК, инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание, ОПП во время госпитализации пациента, обладают независимым отрицательным влиянием на прогноз пациента после



auc	acc	er	se	sp	ppv	npv
0,887	0,845	0,155	0,846	0,845	0,113	0,996

Рис. 2. ROC анализ многофакторной логит-модели для прогнозирования риска постгоспитальной летальности пациентов с COVID-19 в течение 3 мес. после выписки из стационара.

Сокращения: acc — правильность классификации (ассигасу) — сумма истинно положительных и истинно отрицательных классификаций среди всех выполненных классификаций, er — коэффициент ошибок (error rate) — сумма ложноположительных и ложноотрицательных классификаций среди всех выполненных классификаций, se — чувствительность (sensitivity) — доля истинно положительных ответов среди всех положительных ответов, sp — специфичность (specificity) — доля истинно отрицательных ответов среди всех отрицательных ответов, ppv — точность (прогностическая ценность положительных результатов, ppv, precision) — доля истинно положительных результатов среди всех положительных классификаций, npv — прогностическая ценность отрицательных результатов (npv) — доля истинно отрицательных результатов среди всех отрицательных результатов.

выписки из стационара. На основании вышеприведенных переменных была построена многофакторная логит-модель, позволяющая определить индивидуальный риск смерти. ROC-анализ построенной модели (рис. 2) продемонстрировал её высокую прогностическую ценность. Построенная модель имела площадь под кривой (AUC) 88,7%, а в оптимальной точке отсечения (точка Юдена) при значении линейного предиктора -3,55, ее чувствительность и специфичность составляли 84,6% и 84,5%, соответственно.

На основании полученной многофакторной логит-модели была построена номограмма для расчета риска летального исхода в течение 3 мес. после выписки из стационара (рис. 3). Значение линейного предиктора -3,55 соответствовало высокой вероятности летального исхода (3%) и количеству суммарных баллов 95.

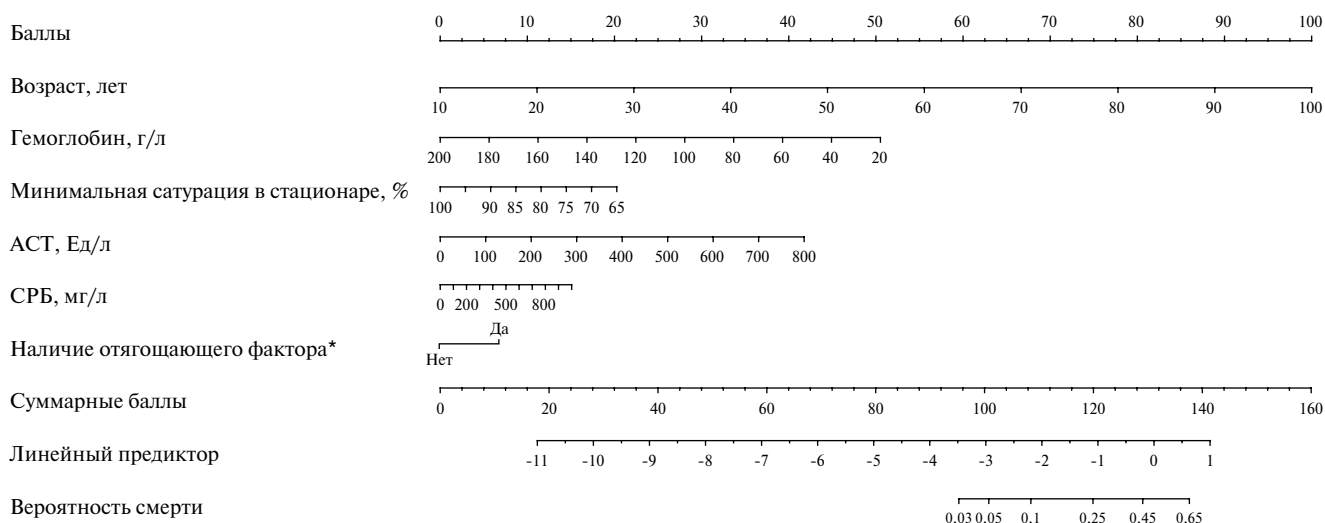


Рис. 3. Номограмма для расчета риска летального исхода пациента, перенесшего COVID-19, в течение 3 мес. после выписки из стационара.

Примечание: * — ХСН III-IV ФК NYHA, НМК в анамнезе, онкологическое заболевание или ОПП во время госпитализации.

Сокращения: АСТ — аспартатаминотрансфераза, СРБ — С-реактивный белок.

Персонализированное применение номограммы предполагает следующую последовательность действий: каждый из 8 параметров, используемых в номограмме, индивидуально оценивается в бальном эквиваленте (например, при возрасте пациента 70 лет вертикальная линия, проведенная вверх до шкалы баллов, будет соответствовать 66 баллам). За каждый из отягощающих факторов (ХСН III-IV ФК NYHA, нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, онкологическое заболевание, ОПП во время госпитализации) присваивается 7 баллов. После оценки каждого из 6 параметров в бальном эквиваленте следует найти суммарный бальный эквивалент и отметить эту точку на линии "суммарные баллы" внизу номограммы. Из точки, полученной на линии "суммарные баллы", следует провести вниз вертикаль до линии "вероятность смерти".

Обсуждение

В ходе телефонного опроса пациентов установлено, что через 3 мес. 56,5%, через 6 мес. 50,0% и через 12 мес. 63,0% пациентов указывали на беспокоящие их симптомы, такие как одышка, слабость, повышение АД и сердцебиение. Постковидный период в целом протекал тяжелее у пациентов старшего возраста и особенно тяжело у пожилых пациентов с выраженной коморбидностью и/или с более тяжелым течением острого периода COVID-19, что было нами отмечено в предыдущих публикациях [3].

В период после COVID-19 возникновение новых симптомов и/или обострение уже имеющихся симптомов со стороны как сердечно-сосудистой системы, так и других систем органов отмечено всеми

исследователями и признано как самостоятельный феномен, характеризующий постковидный период [4]. В исследовании Davis H, et al. выполнен анализ жалоб пациентов в постковидный период и установлено, что чаще всего пациенты отмечают слабость, сердцебиение, боли в груди, повышение АД [5]. Эти данные полностью согласуются с нашими данными и, по-видимому, демонстрируют, что обострение симптомов ССЗ характерно для постковидного периода во всех регионах мира.

Важнейшей особенностью постковидного периода стала повышенная потребность в не запланированной медицинской помощи. По нашим данным пациенты, перенесшие COVID-19, после выписки из стационара часто обращались за внеплановой медицинской помощью в течение первых 3 мес. — 79,8% пациентов, за 4-6 мес. — 79,1%, за 7-12 мес. — 64,8%. Частота повторных госпитализаций в первые 3 мес. после выписки из стационара составила 11,8%, за 4-6 мес. 10,9%, за 7-12 мес. — 10,1%.

Наиболее частыми причинами обращения за внеплановой медицинской помощью в первые 3 мес. были: неконтролируемая АГ (32,4%), декомпенсация СД2 (10,2%), дестабилизация ИБС (7,4%), заболевания ЖКТ (5,4%), приступы ФП (3,0%), обострение БА (3,0%) и ХОБЛ (2,3%), декомпенсация ХСН (2,3%).

Высокая потребность во внеплановой медицинской помощи отмечена всеми исследователями и признана характерной особенностью постковидного периода. Так, в исследовании Donnelly JP, et al. [6] показано, что в течение 60 дней после выписки из стационара 19,9% пациентов были повторно госпитализированы, а 9,1% умерли в течение повтор-

ной госпитализации. Чаще всего поводом для госпитализации были рецидив COVID-19 (30,2%), сепсис (8,5%), пневмония (3,1%) и СН (3,1%).

В работе Chopra V, et al. [7] сообщается, что в течение 60 дней после выписки 15,1% пациентов были повторно госпитализированы, а 54% обращались к врачу общей практики в течение 2 нед. после выписки. Общенациональное когортное исследование, выполненное в Германии (8679 пациентов), установило, что частота повторной госпитализации в течение 6 мес. составляет 26,8% [8].

По данным исследования, выполненного в Канаде (34846 пациентов), установлено, что каждый 9-й выписанный пациент либо умер, либо был повторно госпитализирован в течение первых 30 дней после выписки [9]. Пятью наиболее частыми причинами повторной госпитализации были рецидив COVID-19 (37,6%), неуточненная пневмония или интерстициальное заболевание легких (6,0%), СН (4,1%), легочная эмболия (3,1%) и спутанность сознания (3,0%).

В метаанализе [10], включившем 91 исследование, было установлено, что частота повторных госпитализаций в течение первых 30 дней, 90 дней и в течение 1 года после выписки составляет 8,97%, 9,79% и 10,34%, соответственно. Повторные госпитализации отмечались в Германии и в Греции в 15,5% случаев, в Великобритании в 13,5% случаев, в Нидерландах, Китае, США и Швеции, соответственно, в 11,7%, 10,8%, 10,0%, 9,9% случаев. В нашем исследовании чаще всего поводами для повторных госпитализаций были неконтролируемая АГ, дестабилизация ИБС, приступы ФП, заболевания ЖКТ, что существенно отличает наши результаты от данных, приведенных выше. Мы считаем, что это обусловлено в первую очередь более короткими сроками госпитализации пациентов, принятыми в Европе и США.

Таким образом, важно отметить, что после выписки из стационара более половины пациентов не только не ощущали себя полностью здоровыми, но и требовали дополнительной медицинской помощи в течение года. Потребность во внеплановой медицинской помощи после выписки из стационара стала отличительной особенностью постковидного периода. Масштаб этой помощи может быть условно определен по данным нескольких регистров и, по-видимому, составляет ~10% повторных госпитализаций.

По данным регистра АКТИВ летальность пациентов с COVID-19 после выписки из стационара в первые 3 мес. составила 1,88%, за 4-6 мес. — 0,52%, за 7-12 мес. — 0,68%. Суммарно за 12 мес. летальность составила 3,08%. Наши данные близки к данным исследования Всемирной федерации сердца, проведенного в 23 странах [10], согласно которому летальность в течение 1 мес. после выписки из стационара пациентов, перенесших COVID-19, составила 2,8%. Было показано, что пациенты, перенесшие

COVID-19, имеют более высокий риск смерти от любых причин в течение 6 мес. (ОШ 1,92, 95% ДИ: 1,63-2,25) [11]. Факторами, которые увеличивали риск смерти, были пожилой возраст, наличие сопутствующих заболеваний (более высокие показатели индекса Чарльсона) и более высокие уровни индекса депривации.

В метаанализе [12], включившем 91 исследование, было показано, что смертность от всех причин после выписки из стационара в течение 30 дней, 90 дней и 1 года составила 7,87%, 7,63% и 7,51%, соответственно. Самая высокая смертность от всех причин после выписки отмечена в Италии (12,7%), Великобритании (11,8%) и Иране (9,2%). В цитируемом метаанализе была проведена метарегрессия, которая показала, что распространенность смертности от всех причин после выписки увеличивалась с возрастом, что согласуется с данным нашего исследования. Авторы метаанализа обратили внимание на то, что смертность от всех причин различалась в развитых и развивающихся странах: смертность после выписки составила 7,78% у пациентов с COVID-19 в развитых странах и 3,84% в развивающихся странах. В качестве причин обсуждается неточное отслеживание и регистрация смертей в развивающихся странах, а также большее число пациентов старческого возраста в развитых странах.

Многофакторный анализ показал, что из 56 проанализированных переменных, такие переменные как возраст (прямая связь), уровень гемоглобина (обратная связь), SpO₂ (обратная связь) и уровень АСТ (прямая связь), а также ХСН III-IV ФК, инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание, ОПП во время госпитализации пациента обладают независимым отрицательным влиянием на прогноз пациента в течение 3 мес. после выписки из стационара.

С нашими данными максимально совпадают результаты исследования 6-мес. летальности пациентов, переживших COVID-19, в котором установлено, что из 6518 выписанных пациентов, 405 (6,2%) умерли в течение 180 дней. Основными ФР летального исхода в постгоспитальном периоде были возраст ≥80 лет, онкологическое заболевание, тяжелая СН, неврологические расстройства, тяжелая дисфункция печени и почек [8].

Онкологическое заболевание как ФР летального исхода после инфекции COVID-19 обсуждается в исследовании Pinato DJ, et al. [13], в котором показано, что при медиане наблюдения после COVID-19, равной 128 дням, риск смерти для пациентов с онкологическим заболеванием был выше почти в 2 раза (ОШ 1,80, 95% ДИ 1,18-2,75) после поправки на пол, возраст, бремя сопутствующих заболеваний, характеристики опухоли, противораковую терапию и тяжесть COVID-19.

Согласно метаанализу, включившему данные 49048 пациентов, ОПП встречается у 28,6% госпитализированных с COVID-19 [14]. Развитие ОПП повышает риск летального исхода у пациентов с COVID-19 в 4,6 раза [15]. Влияние ОПП на долгосрочный прогноз пациента после COVID-19 изучено в меньшей степени [14]. Известно, что примерно у 50% пациентов с ОПП, связанным с COVID-19, не восстановился до исходного (до заболевания COVID-19) уровень функционального состояния почек на момент выписки из больницы [16] и что среди выживших после ОПП пациентов, которым требовалась заместительная терапия, 30,6% оставались зависимыми от диализа и после выписки [17].

Были проанализированы национальные базы данных Министерства по делам ветеранов США [18]. Сформированы когорты из 153760 человек с COVID-19, а также 2 контрольные когорты: 5637647 человек (без COVID-19 в этот же временной интервал — "современный контроль") и 5859411 человек (в период до пандемии — "исторический контроль") для оценки рисков сердечно-сосудистых исходов в течение 1 года после инфекционного заболевания. Данное исследование показало, что после первых 30 дней после заражения пациенты с COVID-19 подвержены повышенному риску возникновения ССЗ, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, ишемическую и не ИБС, перикардит, миокардит, СН и тромбоэмболическую болезнь. Эти риски были выражены даже у лиц, которые не были госпитализированы во время острой фазы инфекции. Риски нарастали в зависимости от тяжести инфекции, они были выше у госпитализированных в реанимацию, чем у госпитализированных в обычный стационар. Приведенные выше данные и в т.ч. наше исследование позволяют предполагать, что более чем 2/3 больных, перенесших COVID-19, после выписки из стационара не вернулись к исходному клиническому статусу, предшествовавшему инфекционному заболеванию. Это проявилось резко возросшим количеством визитов в поликлинику, вызовов скорой помощи и госпитализаций.

Этот факт не может игнорироваться медицинским сообществом, министерством здравоохранения и другими руководящими медицинскими органами и должен учитываться при планировании работы лечебных учреждений в новой реальной клинической практике.

Ограничение исследования

1. Пациенты с бессимптомным течением или легкими симптомами, не потребовавшие госпитализации, не включались в исследование, поэтому наша

когорта представляет в основном пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением инфекции.

2. В прогностической модели не учитывалось влияние препаратов для лечения COVID-19.

3. В регистр АКТИВ пациенты включались с 29.06.2020г по 30.03.2021г, что соответствует 1-й и 2-й волне пандемии.

4. Многофакторная логит-модель выведена на основании ретроспективной базы данных и не была проверена проспективно, что объясняется небольшим количеством летальных исходов в течение первых 3 мес. Количество летальных исходов было недостаточно для разделения выборки на обучающую и контрольную когорты. Однако разработанная модель представляет определенную ценность для клинической практики, т.к. в ходе многофакторного анализа были выделены наиболее значимые переменные, обладающие высокой независимой прогностической ценностью.

Заключение

Согласно данным регистра АКТИВ окончание острого периода COVID-19 не означает полноценного выздоровления пациентов, перенесших эту инфекцию.

Более чем у половины пациентов, перенесших COVID-19, длительно (до 1 года) сохраняются беспокоящие их симптомы, которые являются вновь возникшими или следствием обострения уже имевшихся симптомов. Плохое самочувствие вынуждало 2/3 пациентов обращаться за внеплановой медицинской помощью в течение всех 12 мес. после выписки из стационара.

По данным регистра АКТИВ летальность пациентов с COVID-19 после выписки из стационара за 12 мес. составила 3,08%. Большинство летальных исходов произошло в первые 3 мес. Многофакторный анализ показал, что независимыми ФР летального исхода являются: возраст (прямая связь), уровень гемоглобина (обратная связь), SpO₂ (обратная связь) и уровень АСТ (прямая связь), а также ХСН III-IV ФК, инсульт в анамнезе, онкологическое заболевание, ОПП во время госпитализации пациента.

На основании выявленных ФР построена номограмма, позволяющая определить риск летального исхода пациента, перенесшего COVID-19, в течение 3 мес. после выписки из стационара.

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

Литература/References

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(4):c179-84. doi:10.1159/000339789.
2. Breiman L. Random Forests. *Machine Learning.* 2001;45:5-32. doi:10.1023/A:1010933404324.
3. Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG, et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(10):4708. (In Russ.) Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(10):4708. doi:10.15829/1560-4071-2021-4708.
4. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022;43(11):1157-72. doi:10.1093/eurheartj/ehac031.
5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019.
6. Donnelly JP, Wang XQ, Iwashyna TJ, Prescott HC. Readmission and Death After Initial Hospital Discharge Among Patients With COVID-19 in a Large Multihospital System. *JAMA.* 2021;325(3):304-6. doi:10.1001/jama.2020.21465.
7. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, et al. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576-8. doi:10.7326/M20-5661.
8. Günster C, Busse R, Spoden M, et al. 6-month mortality and readmissions of hospitalized COVID-19 patients: A nationwide cohort study of 8,679 patients in Germany. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255427. doi:10.1371/journal.pone.0255427.
9. McAllister FA, Dong Y, Chu A, et al. CORONA Collaboration. The risk of death or unplanned readmission after discharge from a COVID-19 hospitalization in Alberta and Ontario. *CMAJ.* 2022;194(19):E666-E673. doi:10.1503/cmaj.220272.
10. Ramzi ZS. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;51:267-79. doi:10.1016/j.ajem.2021.10.059.
11. Prabhakaran D, Singh K, Kondal D, et al. WHF COVID-19 Study Collaborators. Cardiovascular Risk Factors and Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the World Heart Federation COVID-19 Study. *Glob Heart.* 2022;17(1):40. doi:10.5334/gh.1128.
12. Profili F, Seghieri G, Francesconi P. Effect of diabetes on short-term mortality and incidence of first hospitalizations for cardiovascular events after recovery from SARS-CoV-2 infection. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;187:109872. doi:10.1016/j.diabres.2022.109872.
13. Pinato DJ, Tabernero J, Bower M, et al. OnCovid study group. Prevalence and impact of COVID-19 sequelae on treatment and survival of patients with cancer who recovered from SARS-CoV-2 infection: evidence from the OnCovid retrospective, multicentre registry study. *Lancet Oncol.* 2021;22(12):1669-80. doi:10.1016/S1470-2045(21)00573-8.
14. Hilton J, Boyer N, Nadim MK, et al. COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Crit Care Clin.* 2022;38(3):473-89. doi:10.1016/j.ccc.2022.01.002.
15. Fu EL, Janse RJ, de Jong Y, et al. Acute kidney injury and kidney replacement therapy in COVID-19: a
16. Bowe B, Cai M, Xie Y, et al. Acute Kidney Injury in a National Cohort of Hospitalized US Veterans with COVID-19. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;16(1):14-25. doi:10.2215/CJN.09610620.
17. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, et al.; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(2):204-15.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2020.09.002.
18. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022;28(3):583-90. doi:10.1038/s41591-022-01689-3.



Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз

Котова Е. О.^{1,2}, Писарюк А. С.^{1,2}, Кобалава Ж. Д.^{1,2}, Тимофеева Ю. А.^{1,2}, Чипигина Н. С.³, Караулова Ю. Л.^{1,2}, Ежова Л. Г.^{1,2}

Цель. Исследование воздействия пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на частоту госпитализаций, диагностику и исходы инфекционного эндокардита (ИЭ) с субанализом течения ИЭ при сочетании с COVID-19.

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 168 пациентов с достоверным или вероятным ИЭ (DUKE 2015г), госпитализированных в ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Виноградова" ДЗМ с июля 2017г по июль 2022г. Всем пациентам проводилось традиционное обследование согласно действующим клиническим рекомендациям. Изучались клинические, лабораторно-инструментальные и этиологические параметры, а также исходы. Приведены два клинических наблюдения сочетания ИЭ и COVID-19.

Результаты. При исследовании данных локального регистра больных ИЭ показана тенденция к росту частоты госпитализаций ИЭ в 2021-2022гг со снижением их количества в период длительных локдаунов в Москве и последующим всплеском после их отмены. Пациенты с ИЭ в период пандемии COVID-19 отличались более благоприятным клиническим профилем, увеличенными в 2 раза сроками диагностики ИЭ (по причине поздней госпитализации), частым выявлением *Staphylococcus aureus* MSSA (32,6%) и частым выполнением хирургического лечения (до 87,6% при сочетании ИЭ и активной COVID-19), а также сохраняющейся высокой внутрибольничной летальностью, но без тенденции к увеличению (30,4%). Представлены клинические наблюдения сочетания ИЭ и COVID-19, демонстрирующие вклад COVID-19 как единственного фактора риска в развитие ИЭ нативного трикуспидального клапана у пациента без предрасполагающих причин, а также как фактора неблагоприятного прогноза ИЭ нативного аортального клапана после присоединения COVID-19, приведшего к летальному исходу.

Заключение. В представленном исследовании продемонстрирован профиль пациентов с ИЭ и COVID-19 в зависимости от эпидемиологической обстановки по COVID-19 и связи с инфицированием SARS-CoV-2. Полученные данные позволяют обсуждать наличие потенциальной связи COVID-19 и ИЭ. "Команда эндокардита" определяет своевременное выполнение хирургического лечения и отсутствие тенденций к росту госпитальной летальности, независимо от эпидемиологической обстановки.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, SARS-CoV-2, COVID-19, хирургическое лечение, Команда эндокардита.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва; ³ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Котова Е. О.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский инсти-

тут, ORCID: 0000-0002-9643-5089, Писарюк А. С. — к.м.н., врач-кардиолог отделения реанимации и интенсивной терапии; доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0003-4103-4322, Кобалава Ж. Д. — член-корр. РАН, профессор, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Тимофеева Ю. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0002-5573-9967, Чипигина Н. С. — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. А. И. Нестерова, ORCID: 0000-0002-2083-0437, Караулова Ю. Л. — д.м.н., доцент, профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт, ORCID: 0000-0003-4799-2740, Ежова Л. Г. — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. В. С. Моисеева, Медицинский институт; врач-методист по клинко-экспертной работе, ORCID: 0000-0003-0727-631X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mauschen@inbox.ru

АБТ — антибактериальная терапия, АД — артериальное давление, АК — аортальный клапан, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ОПИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СКФ_{СКД-ЕР} — скорость клубочковой фильтрации, посчитанная по формуле CKD-EPI, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТК — трикуспидальный клапан, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, MRCoNS — метициллинрезистентный коагулазонегативный стафилококк.

Рукопись получена 26.09.2022

Рецензия получена 20.10.2022

Принята к публикации 24.10.2022



Для цитирования: Котова Е. О., Писарюк А. С., Кобалава Ж. Д., Тимофеева Ю. А., Чипигина Н. С., Караулова Ю. Л., Ежова Л. Г. Инфекционный эндокардит и COVID-19: анализ влияния инфицирования SARS-CoV-2 на особенности диагностики, течения, прогноз. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5229. doi:10.15829/1560-4071-2023-5229. EDN FHVYGL

Infective endocarditis and COVID-19: the impact of SARS-CoV-2 infection on diagnostics, course, and prognosis

Kotova E. O.^{1,2}, Pisaryuk A. S.^{1,2}, Kobalava Zh. D.^{1,2}, Timofeeva Yu. A.^{1,2}, Chipigina N. S.³, Karaulova Yu. L.^{1,2}, Ezhova L. G.^{1,2}

Aim. To study the impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on hospitalization rates, diagnosis, and outcomes of infective endocarditis (IE) with a subanalysis of IE course in combination with COVID-19.

Material and methods. This prospective cohort study included 168 patients with definite or probable IE (DUKE 2015) hospitalized in the V. V. Vinogradov City

Clinical Hospital from July 2017 to July 2022. All patients underwent a conventional examination in accordance with current clinical guidelines. We studied clinical, paraclinical and etiological parameters, as well as outcomes.

Two clinical observations of the combination of IE and COVID-19 are presented.

Results. When assessing the local registry of patients with IE, a trend towards an increase in hospitalizations rate of IE in 2021-2022 was shown, with a decrease during the period of long-term lockdowns in Moscow and a subsequent surge after their cancellation. Patients with IE during the COVID-19 pandemic had a more favorable clinical profile, a 2-fold increase in IE diagnosis (due to late hospitalization), frequent detection of *Staphylococcus aureus* MSSA (32,6%), and frequent surgical treatment (up to 87,6% with a combination of IE and COVID-19), as well as high in-hospital mortality, but without a tendency to increase (30,4%). Clinical observations of IE and COVID-19 combination are presented, which demonstrates the contribution of COVID-19 as the only risk factor for native tricuspid valve IE in a patient without predisposing causes, as well as a factor in the unfavorable prognosis for native aortic valve IE after the addition of COVID-19, which led to lethal outcome.

Conclusion. The present study demonstrates the profile of patients with IE and COVID-19 depending on the epidemiological situation of COVID-19 and the association with SARS-CoV-2 infection. The data obtained make it possible to discuss the potential relationship between COVID-19 and IE. The "endocarditis team" determines the timely implementation of surgery and the absence of an increase in in-hospital mortality, regardless of the epidemiological situation.

Keywords: infective endocarditis, SARS-CoV-2, COVID-19, surgical treatment, Endocarditis Team.

Relationships and Activities: none.

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; ²V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Kotova E. O.* ORCID: 0000-0002-9643-5089, Pisaryuk A. S. ORCID: 0000-0003-4103-4322, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Timofeeva Yu. A. ORCID: 0000-0002-5573-9967, Chipigina N. S. ORCID: 0000-0002-2083-0437, Karaulova Yu. L. ORCID: 0000-0003-4799-2740, Ezhova L. G. ORCID: 0000-0003-0727-631X.

*Corresponding author:
mauschen@inbox.ru

Received: 26.09.2022 **Revision Received:** 20.10.2022 **Accepted:** 24.10.2022

For citation: Kotova E. O., Pisaryuk A. S., Kobalava Zh. D., Timofeeva Yu. A., Chipigina N. S., Karaulova Yu. L., Ezhova L. G. Infective endocarditis and COVID-19: the impact of SARS-CoV-2 infection on diagnostics, course, and prognosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5229. doi:10.15829/1560-4071-2023-5229. EDN FHVYGL

Ключевые моменты

- Показано негативное влияние инфицирования SARS-CoV-2 на заболеваемость инфекционным эндокардитом (ИЭ).
- Команда эндокардита имеет ключевое значение для благоприятного прогноза у пациентов с ИЭ и COVID-19, определяя сроки своевременного перевода на хирургическое лечение.
- Клинические наблюдения демонстрируют вклад COVID-19 в качестве единственного предрасполагающего фактора и фактора неблагоприятного прогноза ИЭ.
- Представленные данные позволяют обсуждать наличие потенциальной связи ИЭ и COVID-19.

Key messages

- The negative impact of SARS-CoV-2 infection on the incidence of infective endocarditis (IE) has been shown.
- The endocarditis team is of key importance for a favorable prognosis in patients with IE and COVID-19, determining timely transfer to surgical treatment.
- Clinical observations demonstrate the contribution of COVID-19 as the only predisposing and poor prognostic factor for IE.
- The presented data make it possible to discuss the potential relationship between IE and COVID-19.

В марте 2020г Всемирной организацией здравоохранения было объявлено о начале пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), которая привела к увеличению смертности во всем мире и беспрецедентному по масштабу кризису в здравоохранении. До настоящего времени зарегистрировано >547901157 случаев заболевания в более чем 200 странах и регионах мира с подтвержденными летальными исходами у 6339899 (1,2%), в России — 18,2 млн и 374 тыс. подтвержденных случаев и летальных исходов, соответственно^{1,2}. Помимо обнаруженного

прямого воздействия COVID-19 на органы-мишени, пандемия оказала косвенное влияние на общую заболеваемость и смертность за счет реорганизации системы здравоохранения (перепрофилирование стационаров на оказание помощи пациентам с COVID-19 и сокращение плановой медицинской помощи в пользу экстренной) и изменения поведения пациентов (меньшая обращаемость за медицинской помощью не по причине COVID-19 и/или поздняя госпитализация) [1, 2].

Безусловно, основное внимание при COVID-19 уделяется осложнениям со стороны легких, особенно острому респираторному дистресс-синдрому, однако важно отметить серьезность сердечно-сосудистых осложнений [1, 3, 4]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) относятся к наиболее часто встречающейся сопутствующей патологии у пациен-

¹ World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19, 5 July 2022. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; 2022. (дата обращения 06.07.2022).

² Университет Джона Хопкинса/Johns Hopkins University. <https://engineering.jhu.edu/covid-19/support-the-csse-covid-19-dashboard-team>; JHU CSSE COVID-19 Data (дата обращения 06.07.2022).

тов с COVID-19. Однако не только предшествующая сердечно-сосудистая патология оказывает известное негативное влияние на течение COVID-19, но имеются исследования, сообщающие о возможности дополнительного поражения сердечно-сосудистой системы, ассоциированного с COVID-19 [5-7].

Инфекционный эндокардит (ИЭ) не относится к часто встречающимся ССЗ, однако может значительно повлиять на заболеваемость и смертность, особенно при увеличении сроков диагностики и начала терапии [8].

Известно малое количество публикаций о связи COVID-19 и ИЭ, среди которых имеются исследования, продемонстрировавшие как отсутствие влияния COVID-19 на заболеваемость ИЭ [9, 10], так и тенденцию к уменьшению встречаемости ИЭ при одновременном утяжелении его течения [11]. Клинические проявления ИЭ и COVID-19 на ранних этапах трудно дифференцировать, что и определяет задержку постановки диагноза и своевременного начала терапии [1, 5].

Представляет интерес исследование влияния COVID-19 на заболеваемость и течение ИЭ, а также изучение возможности как опосредованного, так и прямого влияния COVID-19 на развитие ИЭ. В нашем центре (на базе стационара вторичного уровня ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Виноградова" ДЗМ) с 2010г ведется локальный регистр больных ИЭ. В связи с чем целью представленной работы являлось изучение влияния COVID-19 на количество госпитализаций с ИЭ, исходы, с анализом времени возникновения ИЭ — до пандемии COVID-19 (июль 2017 — январь 2020) и во время пандемии COVID-19 (февраль 2020 — июль 2022), связи с инфицированием SARS-CoV-2, с демонстрацией клинических наблюдений сочетания COVID-19 и ИЭ (вариант с перенесенной COVID-19 и вариант коинфекции или суперинфекции).

Материал и методы

Пациенты. Выполнено проспективное когортное исследование. Обследовано 168 взрослых пациентов кардиологического и терапевтического отделений ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Виноградова" ДЗМ, госпитализированных с диагнозом ИЭ в соответствии с критериями ИЭ (DUKE 2015г) с июля 2017г по июль 2022г. Диагностика ИЭ включала анализ клинических, лабораторных (включая микробиологическое исследование), инструментальных (включая эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ)) данных. Клиническое обследование, общее лабораторное (общий клинический и биохимический анализ крови, микробиологическое исследование крови) и инструментальное (ЭхоКГ, ультразвуковое исследование, компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография) исследования проводили по стандартным общепринятым протоколам.

Диагноз COVID-19 устанавливали на основании положительного исследования полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК SARS-CoV-2, наличия антител IgM к SARS-CoV-2, типичной клинической и лабораторно-инструментальной картины, а также по данным медицинской документации, подтверждающей наличие COVID-19. В исследование были включены случаи перенесенной COVID-19 давностью не >3 мес. для более точного определения группы пациентов с потенциальным слиянием COVID-19 на течение и исходы ИЭ (аналогичный период обозначен в исследовании Quintero-Martinez J-R, et al. [12]).

Анализируемые периоды были разделены следующим образом: период до появления COVID-19 (июль 2017г — январь 2020г) и период после появления COVID-19 (февраль 2020г — июль 2022г). Дополнительно были исследованы пациенты с сочетанным ИЭ и COVID-19, с выделением группы ИЭ с одновременным протеканием COVID-19 (коинфекция или суперинфекция).

Исследование было выполнено в соответствии с законодательством Российской Федерации, стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), принципами Хельсинкской Декларации, нормативным документам локального этического комитета ГБУЗ "ГКБ № 64 ДЗМ", Протокол № 3 от 16.05.2017.

Статистический анализ. Математическую и статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакетов прикладного программного обеспечения Stata/MP 13.0 для Windows 64-bit и Excel 2016 (Microsoft, США). Проверка распределений выполнялась с использованием W-критерия Шапиро-Уилка. Для количественных переменных с нормальным распределением рассчитывалось среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (SD), для количественных переменных с асимметричным распределением (Skewness >1) рассчитывалась медиана (Me) и интерквартильный размах (IQR). Качественные переменные описывали абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Статистическую гипотезу проверяли с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Результаты

Общее количество госпитализаций с диагнозом ИЭ с июля 2017г по июль 2022г составило 168 пациентов, из них в период до пандемии COVID-19 (июль 2017г — январь 2020г) было пролечено 76 (45,2%) человек, в период пандемии COVID-19 (февраль 2020г — июль 2022г) — 92 (54,8%), что составило на 9,6% больше (табл. 1).

Таблица 1

Распределение госпитализаций пациентов с ИЭ по месяцам с июля 2017 по июль 2022гг

Месяц/год	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Итого
2017	–	–	–	–	–	–	2	2	5	2	3	9	23
2018	1	4	2	1	2	3	2	2	2	3	3	1	26
2019	1	3	5	5	3	1	0	1	0	0	2	6	27
2020	1	0	4	0	1	4	4	1	4	0	1	1	21
2021	1	3	3	5	1	3	2	5	2	6	6	2	40
2022	3	6	7	3	11	1	0	–	–	–	–	–	31
Итого	7	16	22	13	18	11	10	11	16	11	15	19	168

Примечание: серым цветом выделены периоды пандемии COVID-19, жирные границы — периоды крупных локдаунов в Москве в 2020г (28.04.2020 — 31.05.2020 и 19.10.2020 — 22.01.2021).

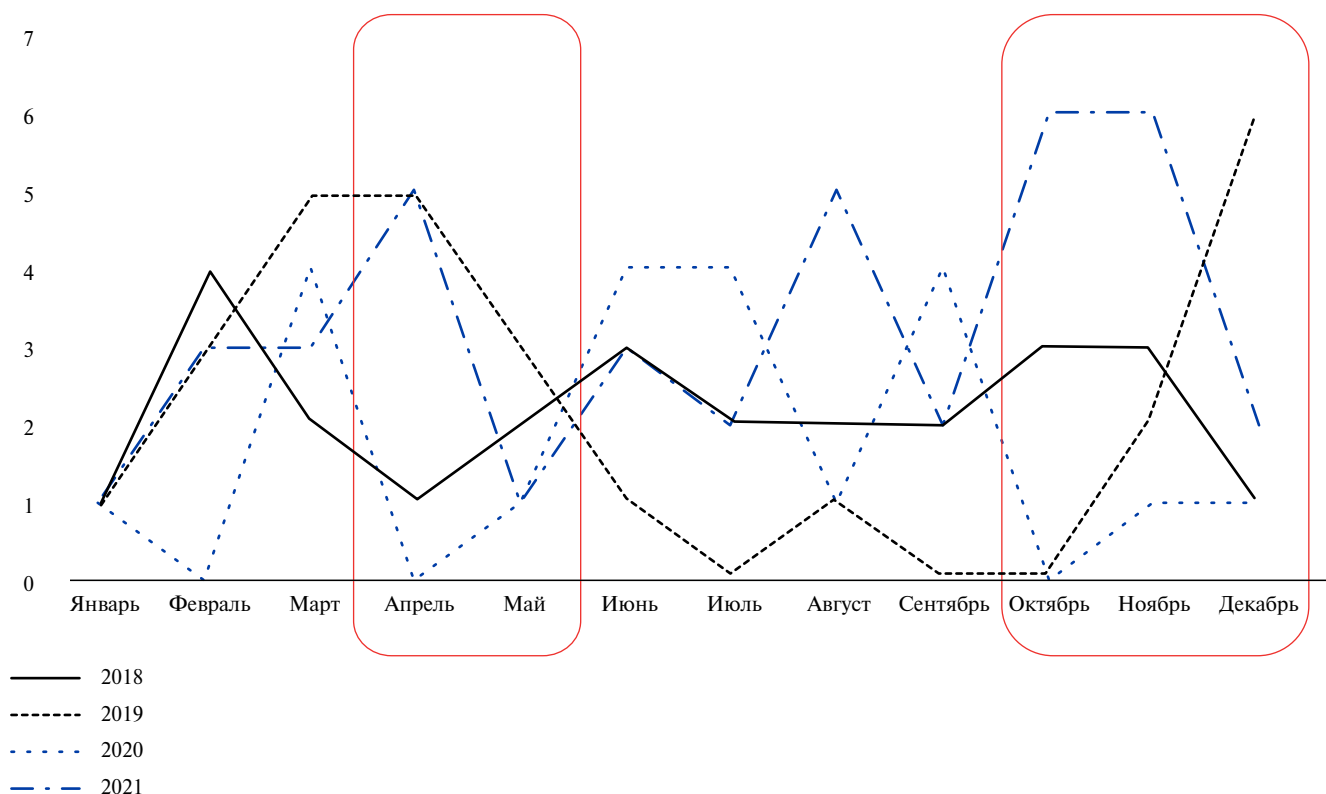


Рис. 1. Частота госпитализаций с ИЭ в 2018–2021гг.

Примечание: на диаграмме представлена частота госпитализаций только в полные года 2018–2021гг. Красными рамками отмечены периоды крупных локдаунов в Москве в 2020г (28.04.2020 — 31.05.2020 и 19.10.2020 — 22.01.2021).

Полученные данные демонстрируют снижение количества госпитализаций пациентов с ИЭ в период длительных локдаунов в Москве, при этом в первый локдаун (28.04.2020 — 31.05.2020) был госпитализирован только один пациент за 34 дня, а во второй локдаун (19.10.2020 — 22.01.2021) — только 3 пациента за 96 дней. Обращает внимание последующий всплеск госпитализаций с ИЭ после окончания локдаунов. Более того, следует отметить отчетливую тенденцию к росту частоты ИЭ после 2020г (рис. 1).

Нами был проведен анализ влияния COVID-19 на течение ИЭ. Проанализированы клинические,

лабораторно-инструментальные параметры и исходы в группе пациентов до и во время пандемии COVID-19 (табл. 2). Отмечено, что пациенты с ИЭ в период пандемии COVID-19 достоверно отличались более молодым возрастом, меньшей частотой ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек и аутоиммунных заболеваний, с одновременно более длительными сроками постановки диагноза (33,0 (12,5–90,5) дня). Одинаково часто встречался сахарный диабет, артериальная гипертензия, гепатиты В и С, цирроз печени и употребление внутривенных психоактивных

препаратов. Не было различий по клиническим проявлениям, лабораторным параметрам, локализации и размерам вегетаций, однако группы достоверно отличались по форме ИЭ. Так, ИЭ нативного клапана чаще встречался у пациентов с ИЭ до пандемии COVID-19, в то время как ИЭ протезированного клапана (механический протез) чаще выявлялся при ИЭ во время пандемии COVID-19. Значимых различий в отношении ИЭ внутрисердечного устройства получено не было, однако имелась тенденция к большей его доле во время пандемии COVID-19. Также пациентам с ИЭ в период пандемии COVID-19 в 2 раза реже выполнялась чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП ЭхоКГ), отмечалась достоверно большая встречаемость ИЭ, вызванного *Staphylococcus aureus* MSSA, частое развитие сердечной недостаточности (СН) и неконтролируемого течения инфекции с необходимостью длительного пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и выпол-

нения хирургического вмешательства. Однако при этом частота эмболических событий и внутрибольничная летальность у пациентов с ИЭ в обеих группах не отличалась. Следует отметить, что во время пандемии COVID-19 соотношение по оперативному лечению ИЭ показано/выполнено было в 3 раза выше.

Сочетание ИЭ и COVID-19 (коинфекция, суперинфекция или перенесенная COVID-19 не >3 мес. назад) имело место у 43/168 (25,6%) человек. Мы выполнили сравнение разных групп пациентов в зависимости от наличия или отсутствия COVID-19 (табл. 3). По возрастно-половым параметрам пациенты с сочетанием ИЭ и COVID-19 не отличались от пациентов без COVID-19. Так в обеих группах преобладали мужчины в возрасте старше 50 лет. Обращала внимание значительно меньшая коморбидность у пациентов с ИЭ и COVID-19 (индекс Чарльсон 3,0 (1,0-7,0) vs 6,0 (2,0-8,0), $p=0,005$), в первую очередь

Таблица 2

Характеристика пациентов с ИЭ до и во время пандемии COVID-19

Показатель	Все пациенты (n=168)	До пандемии (n=76)	Во время пандемии (n=92)	p
Клинико-демографические данные				
Пол (м/ж), n (%)	111/57 (66,1/33,9)	45/31 (59,2/40,8)	66/26 (71,7/28,3)	0,088
Возраст, годы, Me (IQR)	54,5 (39,5-69,0)	63,0 (45,0-76,5)	48,5 (36,5-65,0)	<0,001
АГ, n (%)	102 (71,4)	48 (63,2)	54 (58,7)	0,556
ИБС, n (%)	41 (24,4)	24 (31,6)	17 (18,5)	0,049
ФП, n (%)	32 (19,0)	21 (27,6)	11 (12,0)	0,010
ХБП, n (%)	48 (28,6)	29 (38,2)	19 (20,7)	0,012
Аутоиммунные болезни, n (%)	5 (3,0)	5 (6,6)	0 (0,0)	0,013
СД, n (%)	37 (22,0)	20 (26,3)	17 (18,5)	0,222
Онкопатология, n (%)	14 (8,3)	6 (7,9)	8 (8,7)	0,852
ВИЧ, n (%)	5 (3,0)	2 (2,6)	3 (3,3)	0,811
Гепатит В, n (%)	3 (1,8)	2 (2,6)	1 (1,1)	0,452
Гепатит С, n (%)	46 (27,4)	18 (23,7)	28 (30,4)	0,329
Цирроз печени, n (%)	8 (4,8)	4 (5,3)	4 (4,3)	0,782
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (11,3)	12 (15,8)	7 (7,6)	0,096
ВУПП, n (%)	42 (25,0)	17 (22,4)	25 (27,2)	0,474
Индекс Чарльсон, баллы, Me (IQR)	5,0 (2,0-8,0)	6,5 (4,0-9,0)	3,0 (1,0-7,0)	<0,001
ИЭ нативного клапана, n (%)	140 (83,3)	74 (97,4)	66 (71,7)	<0,001
ИЭ ПК (механический), n (%)	13 (7,7)	0 (0,0)	13 (14,1)	0,001
ИЭ ПК (биологический), n (%)	11 (6,5)	2 (2,6)	9 (9,8)	0,062
ИЭ ВСУ, n (%)	4 (2,4)	0 (0,0)	4 (4,3)	0,066
Время от начала первых симптомов до установления диагноза, дни, Me (IQR)	25,5 (10,0-66,0)	16,5 (7,0-39,0)	33,0 (12,5-90,5)	0,006
Лабораторно-инструментальные данные				
Гемоглобин, г/л (M±SD)	104,5 (±23,8)	100,9 (±24,6)	107,5 (±22,7)	0,076
Лейкоциты, 10^9 /л, Me (IQR)	10,6 (8,2-15,1)	10,7 (9,0-15,1)	10,6 (7,0-15,1)	0,393
Тромбоциты, 10^{12} /л, Me (IQR)	200 (136,0-262,5)	207,5 (129,0-277,0)	197,5 (145,0-249,0)	0,676
СРБ, мг/л, Me (IQR)	108,9 (59,8-170,8)	118,0 (70,0-179,0)	103,6 (50,8-165,4)	0,178
Прокальцитонин, нг/мл, Me (IQR)	1,3 (0,2-7,2)	1,4 (0,3-8,8)	1,2 (0,1-7,2)	0,370
Ревматоидный фактор, мг/мл, Me (IQR)	10,3 (6,0-21,4)	10,6 (6,2-25,8)	9,0 (5,8-18,0)	0,316
ТТ ЭхоКГ, n (%)	167 (99,4)	76 (100,0)	91 (98,9)	0,270
ЧП ЭхоКГ, n (%)	52 (31,0)	33 (43,4)	19 (20,7)	0,001

Таблица 2. Продолжение

Показатель	Все пациенты (n=168)	До пандемии (n=76)	Во время пандемии (n=92)	p
Характеристика вегетаций				
Левосторонний ИЭ, n (%)	114 (67,9)	50 (65,8)	64 (69,6)	0,602
Правосторонний ИЭ, n (%)	49 (29,2)	23 (30,3)	26 (28,3)	0,776
Вегетации на других структурах, n (%)	5 (3,0)	3 (3,9)	2 (2,2)	0,501
Максимальная длина вегетации, мм, Me (IQR)	13,0 (9,0-17,0)	13,0 (8,0-17,0)	13,0 (9,0-17,5)	0,741
Возбудитель				
<i>Staphylococcus spp.</i> , n (%)	55 (32,7)	22 (28,9)	33 (35,9)	0,269
<i>S. aureus</i> , n (%)	42 (25,0)	12 (15,8)	30 (32,6)	0,008
<i>MSSA</i> , n (%)	34 (20,2)	9 (11,8)	25 (27,2)	0,015
<i>MRSA</i> , n (%)	8 (4,8)	3 (3,9)	5 (5,4)	0,618
<i>CoNS</i> , n (%)	13 (7,7)	10 (13,2)	3 (3,3)	0,020
<i>Streptococcus spp.</i> , n (%)	11 (6,5)	4 (5,3)	7 (7,6)	0,504
<i>Enterococcus spp.</i> , n (%)	34 (20,2)	19 (25,0)	15 (16,3)	0,197
Гр (-), n (%)	11 (6,5)	6 (7,9)	5 (5,4)	0,559
Несколько возбудителей, n (%)	12 (7,1)	7 (9,2)	5 (5,4)	0,376
КНИЭ, n (%)	60 (35,7)	32 (42,1)	28 (30,4)	0,157
Осложнения				
Продолжительность госпитализации, дни, Me (IQR)	26,0 (14,0-41,0)	25,5 (13,0-43,0)	26,0 (15,0-39,0)	0,749
Продолжительность нахождения в ОРИТ, дни, Me (IQR)	3,0 (0,0-6,0)	1,0 (0,0-5,0)	4,0 (1,0-7,0)	0,013
Эмболические события при поступлении, n (%)	62 (36,9)	23 (30,3)	39 (42,4)	0,105
Эмболические события после начала АБТ, n (%)	40 (23,8)	19 (25,0)	21 (22,8)	0,742
Хирургическое лечение				
Показания:				
СН, n (%)	87 (51,8)	26 (34,2)	61 (66,3)	0,001
НКИ, n (%)	53 (31,5)	16 (21,1)	37 (40,2)	0,043
Профилактика эмболий, n (%)	57 (33,9)	18 (23,7)	39 (42,4)	0,061
Показано, n (%)	118 (70,2)	43 (56,6)	75 (81,5)	<0,001
Выполнено, n (%)	61 (36,3)	9 (11,8)	52 (56,5)	<0,001
Исход				
Внутрибольничная летальность, n (%)	55 (32,7)	27 (35,5)	28 (30,4)	0,484

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, АГ — артериальная гипертензия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВУПП — внутривенное употребление психоактивных препаратов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЭ ВСУ — инфекционный эндокардит внутрисердечного устройства, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, КНИЭ — инфекционный эндокардит с неустановленной этиологией, НКИ — неконтролируемая инфекция, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, *MSSA* — метициллинчувствительный стафилококк, *MRSA* — метициллинрезистентный стафилококк, *CoNS* — коагулазонегативный стафилококк.

за счет отсутствия перенесенных инсультов, а также более длительные сроки диагностики ИЭ (43,0 (16,0-92,0) vs 18,0 (10,0-51,0)) в сравнении с группой ИЭ без COVID-19. По форме ИЭ, лабораторным параметрам, локализации и размерам вегетации, а также по этиологической структуре достоверных различий между группами ИЭ с/без COVID-19 получено не было. Среди пациентов с ИЭ и COVID-19 продолжительность госпитализации составила 25,0 (15,0-37,0) дней с тенденцией к увеличению времени пребывания в ОРИТ, достоверно чаще встречался ИЭ протеза клапана (механический протез) (7 (16,3) vs 6 (4,8), $p=0,015$), реже имелся нозокомиальный ИЭ (3 (7,0) vs 27 (21,6), $p=0,031$), реже проводилась ЧП ЭхоКГ (7

(16,3) vs 45 (36,0), $p=0,016$) по сравнению с пациентами с ИЭ без COVID-19. Осложненное течение ИЭ часто встречалось в обеих группах с преобладанием у пациентов с ИЭ и COVID-19 проявлений СН и неконтролируемого течения инфекции, что повлияло на большую частоту выполнения оперативных вмешательств (29 (67,4) vs 32 (25,6), $p<0,001$). У пациентов с ИЭ и COVID-19 соотношение по оперативному лечению ИЭ показано/выполнено было в 2,5 раза выше. Госпитальная летальность в группах не отличалась.

Для определения непосредственного вклада инфицирования вирусом SARS-CoV-2 отдельно была проанализирована группа пациентов с ИЭ и активной COVID-19 ($n=9$, вариант коинфекции или су-

перинфекции). По клинко-демографическим, лабораторным параметрам, локализации поражения, размерам вегетаций и этиологической структуре отличий от пациентов с ИЭ без COVID-19 и ИЭ с перенесенной COVID-19 получено не было. Сохранились тенденции к увеличенным срокам диагностики, достоверно большей доле ИЭ протеза клапана (механический протез) и длительному пребыванию в ОРИТ (8,0 (3,0-9,0) vs 3,0 (0,0-5,0), $p=0,020$). Пациентам с ИЭ и активной COVID-19, имеющим хирургические показания, оперативное вмешательство было выполнено у максимально большего количества пациентов, составив 87,5% по соотношению показано/выполнено, что достоверно отличалось от группы сравнения 49,3%, $p<0,05$. Госпитальная летальность была несколько выше среди пациентов с ИЭ и активной COVID-19, однако без достоверных отличий от группы сравнения.

Клинические наблюдения

Пациент С., № 1 (схема истории болезни на рисунке 2). Стафилококковый ИЭ трикуспидального

клапана (ТК) у ненаркомана после перенесенной COVID-19, осложненной абсцедирующей пневмонией и успешно леченный ванкомицином.

Мужчина 39 лет, без вредных привычек, заболел остро с повышения температуры тела (T°) до 39° С. Амбулаторно диагностирована правосторонняя нижнедолевая пневмония, ПЦР мазок на SARS-Cov-2 положительный, лечение — левофлоксацин 500 мг/сут. 5 дней и дексаметазон 12 мг в/в. После кратковременного снижения температуры до субфебрильных значений возврат лихорадки до 39° С, госпитализирован. При КТ органов грудной клетки — правосторонняя нижнедолевая пневмония, ПЦР мазки на SARS-Cov-2 отрицательные, IgG положительные, лечение меропенем 3 г/сут. + ванкомицин 2 г/сут. В связи с сохранением лихорадки на фоне антибактериальной терапии (АБТ) дополнительно проведено трансторакальное ЭхоКГ (ТТ ЭхоКГ), где выявлены вегетации на ТК $1,7 \times 1,2$ см, при микробиологическом исследовании крови однократ-

Таблица 3

Характеристика пациентов по группам в зависимости от наличия COVID-19 в анамнезе или сопутствующей активной инфекции (n=168)

Показатель	Пациенты без COVID-19 (n=125)	Пациенты с COVID-19 (n=43)	p	Пациенты без COVID-19 и с перенесенной COVID-19 (n=159)	Пациенты с активной COVID-19 (n=9)	p
Клинико-демографические данные						
Пол (м/ж), n (%)	81/44 (64,8/35,2)	30/13 (69,8/30,2)	0,553	103/56 (64,8/35,2)	8/1 (88,9/11,1)	0,137
Возраст, годы, Me (IQR)	57,0 (41,0-72,0)	53,0 (36,0-65,0)	0,080	57,0 (40,0-70,0)	46,0 (34,0-54,0)	0,098
АГ, n (%)	75 (60,0)	27 (62,8)	0,747	95 (59,7)	7 (77,8)	0,281
ИБС, n (%)	33 (26,4)	8 (18,6)	0,305	40 (25,2)	1 (11,1)	0,340
ФП, n (%)	26 (20,8)	6 (14,0)	0,324	32 (20,1)	0 (0,0)	0,135
СД, n (%)	32 (25,6)	5 (11,6)	0,057	36 (22,6)	1 (11,1)	0,417
Аутоиммунные заболевания, n (%)	5 (4,0)	0 (0,0)	0,183	5 (3,1)	0 (0,0)	0,589
Онкопатология n (%)	9 (7,2)	5 (11,6)	0,365	13 (8,2)	1 (11,1)	0,757
ВИЧ, n (%)	3 (2,4)	2 (4,7)	0,454	4 (2,5)	1 (11,1)	0,140
Гепатит В, n (%)	2 (1,6)	1 (2,3)	0,757	3 (1,9)	0 (0,0)	0,678
Гепатит С, n (%)	34 (27,2)	12 (27,9)	0,929	43 (27,0)	3 (33,3)	0,681
Цирроз печени, n (%)	6 (4,8)	2 (4,7)	0,968	8 (5,0)	0 (0,0)	0,490
ОНМК в анамнезе, n (%)	19 (15,2)	0 (0,0)	0,007	19 (11,9)	0 (0,0)	0,271
ВУПП, n (%)	30 (24,0)	12 (27,9)	0,610	38 (23,9)	4 (44,4)	0,166
ХБП, n (%)	39 (31,2)	9 (20,9)	0,198	46 (28,9)	2 (22,2)	0,665
Индекс Чарльсон, баллы	6,0 (2,0-8,0)	3,0 (1,0-7,0)	0,005	5,0 (2,0-8,0)	2,0 (2,0-8,0)	0,469
ИЭ нативного клапана, n (%)	107 (85,6)	33 (76,7)	0,102	134 (84,3)	6 (66,7)	0,128
ИЭ ПК (механический), n (%)	6 (4,8)	7 (16,3)	0,015	10 (6,3)	3 (33,3)	0,003
ИЭ ПК (биологический), n (%)	9 (7,2)	2 (4,7)	0,560	11 (6,9)	0 (0,0)	0,414
ИЭ ВСУ, n (%)	3 (2,4)	1 (2,3)	0,978	4 (2,5)	0 (0,0)	0,630
Время от начала первых симптомов до установления диагноза, дни, Me (IQR)	18,0 (10,0-51,0)	43,0 (16,0-92,0)	0,002	25,0 (10,0-66,0)	42,0 (32,0-68,0)	0,090
Лабораторные данные						
Гемоглобин, г/л (M±SD)	103,0±25,1	109,0±19,1	0,157	104,8±24,1	99,1±16,9	0,485
Лейкоциты, 10^9 /л, Me (IQR)	10,8 (8,5-15,3)	9,8 (6,9-14,0)	0,200	10,6 (8,2-14,9)	9,8 (9,5-16,3)	0,958
Тромбоциты, 10^{12} /л, Me (IQR)	207,0 (135,0-278,0)	166,0 (143,0-237,0)	0,174	199,0 (135,0-262,0)	226,0 (166,0-275,0)	0,305

Таблица 3. Продолжение

Показатель	Пациенты без COVID-19 (n=125)	Пациенты с COVID-19 (n=43)	p	Пациенты без COVID-19 и с перенесенной COVID-19 (n=159)	Пациенты с активной COVID-19 (n=9)	p
СРБ, мг/л, Ме (IQR)	115,4 (62,0-178,7)	97,7 (49,4-156,3)	0,362	108,5 (58,6-176,7)	129,4 (77,5-148,0)	0,885
Прокальцитонин, нг/мл, Ме (IQR)	1,5 (0,3-7,2)	0,4 (0,1-5,1)	0,160	1,36 (0,2-8,8)	0,2 (0,1-1,8)	0,198
Ревматоидный фактор, мг/мл, Ме (IQR)	10,3 (6,1-21,5)	9,0 (5,8-18,0)	0,704	10,1 (5,9-20,9)	20,1 (8,8-57,5)	0,223
ТТ ЭхоКГ, n (%)	125 (100,0)	42 (97,7)	0,556	159 (100,0)	8 (88,9)	0,811
ЧП ЭхоКГ, n (%)	45 (36,0)	7 (16,3)	0,016	50 (31,4)	2 (22,2)	0,560
Характеристика вегетаций						
Левосторонний ИЭ, n (%)	85 (68,0)	29 (67,4)	0,655	108 (67,9)	6 (66,7)	0,417
Правосторонний ИЭ, n (%)	36 (28,8)	13 (30,2)	0,859	46 (28,9)	3 (33,3)	0,777
Вегетации на других структурах, n (%)	4 (3,2)	1 (2,3)	0,771	5 (3,1)	0 (0,0)	0,589
Максимальная длина вегетации, мм, Ме (IQR)	13,0 (8,0-17,0)	12,0 (10,0-20,0)	0,510	13,0 (9,0-17,0)	12,0 (9,0-15,0)	0,864
Возбудитель						
<i>Staphylococcus spp.</i> , n (%)	39 (31,2)	16 (37,2)	0,373	52 (32,7)	3 (33,3)	0,798
<i>S. aureus</i> , n (%)	27 (21,6)	15 (34,9)	0,059	39 (24,5)	3 (33,3)	0,423
<i>MSSA</i> , n (%)	22 (17,6)	12 (27,9)	0,087	32 (20,1)	2 (22,2)	0,717
<i>MRSA</i> , n (%)	5 (4,0)	3 (7,0)	0,396	7 (4,4)	1 (11,1)	0,302
<i>CoNS</i> , n (%)	12 (9,6)	1 (2,3)	0,136	13 (8,2)	0 (0,0)	0,396
<i>Streptococcus spp.</i> , n (%)	7 (5,6)	4 (9,3)	0,360	10 (6,3)	1 (11,1)	0,498
<i>Enterococcus spp.</i> , n (%)	27 (21,6)	7 (16,3)	0,519	34 (21,4)	0 (0,0)	0,140
Гр (-), n (%)	9 (7,2)	2 (4,7)	0,596	11 (6,9)	0 (0,0)	0,440
Полифлора, n (%)	9 (7,2)	3 (7,0)	0,990	12 (7,5)	0 (0,0)	0,417
КНИЭ, n (%)	49 (39,2)	11 (25,6)	0,143	58 (36,5)	2 (22,2)	0,493
Осложнения						
Продолжительность госпитализации, дни, Ме (IQR)	26,0 (13,0-43,0)	25,0 (15,0-37,0)	0,994	26,0 (13,0-42,0)	20,0 (16,0-30,0)	0,512
Продолжительность нахождения в ОРИТ, дни, Ме (IQR)	2,0 (0,0-5,0)	4,0 (1,0-8,0)	0,067	3,0 (0,0-5,0)	8,0 (3,0-9,0)	0,020
Эмболические события при поступлении, n (%)	48 (38,4)	14 (32,6)	0,493	59 (37,1)	3 (33,3)	0,819
Эмболические события после начала АБТ, n (%)	29 (23,2)	11 (25,6)	0,752	37 (23,3)	3 (33,3)	0,490
Хирургическое лечение						
Показания:						
СН, n (%)	56 (44,8)	31 (72,1)	0,007	80 (50,3)	7 (77,8)	0,177
НКИ, n (%)	33 (26,4)	20 (46,5)	0,032	50 (31,4)	3 (33,3)	0,955
Профилактика эмболий, n (%)	41 (32,8)	16 (37,2)	0,835	53 (33,3)	4 (44,4)	0,623
Показано, n (%)	83 (66,4)	35 (81,4)	0,037	110 (69,2)	8 (88,9)	0,217
Выполнено, n (%)	32 (25,6)	29 (67,4)	0,001	54 (34,0)	7 (77,8)	0,008
Исход						
Внутрибольничная летальность, n (%)	42 (33,6)	13 (30,2)	0,685	51 (32,1)	4 (44,4)	0,442

Сокращения: АБТ — антибактериальная терапия, АГ — артериальная гипертензия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВУПП — внутривенное употребление психоактивных препаратов, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит, ИЭ ВСУ — инфекционный эндокардит внутрисердечного устройства, ИЭ ПК — инфекционный эндокардит протеза клапана, КНИЭ — инфекционный эндокардит с неустановленной этиологией, НКИ — неконтролируемая инфекция, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, ТТ ЭхоКГ — трансторакальное эхокардиографическое исследование, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ЧП ЭхоКГ — чреспищеводное эхокардиографическое исследование, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, *MSSA* — метициллинчувствительный стафилококк, *MRSA* — метициллинрезистентный стафилококк, *CoNS* — коагулазонегативный стафилококк.

но рост *Staphylococcus aureus MSSA*. В связи с сохраняющейся лихорадкой переведен в ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Виноградова" ДЗМ.

При поступлении: состояние средней степени тяжести, $T^{\circ} 38,5^{\circ} C$, сыпи нет, индекс массы тела 36,3 кг/м. В нижних отделах легких справа звонкие

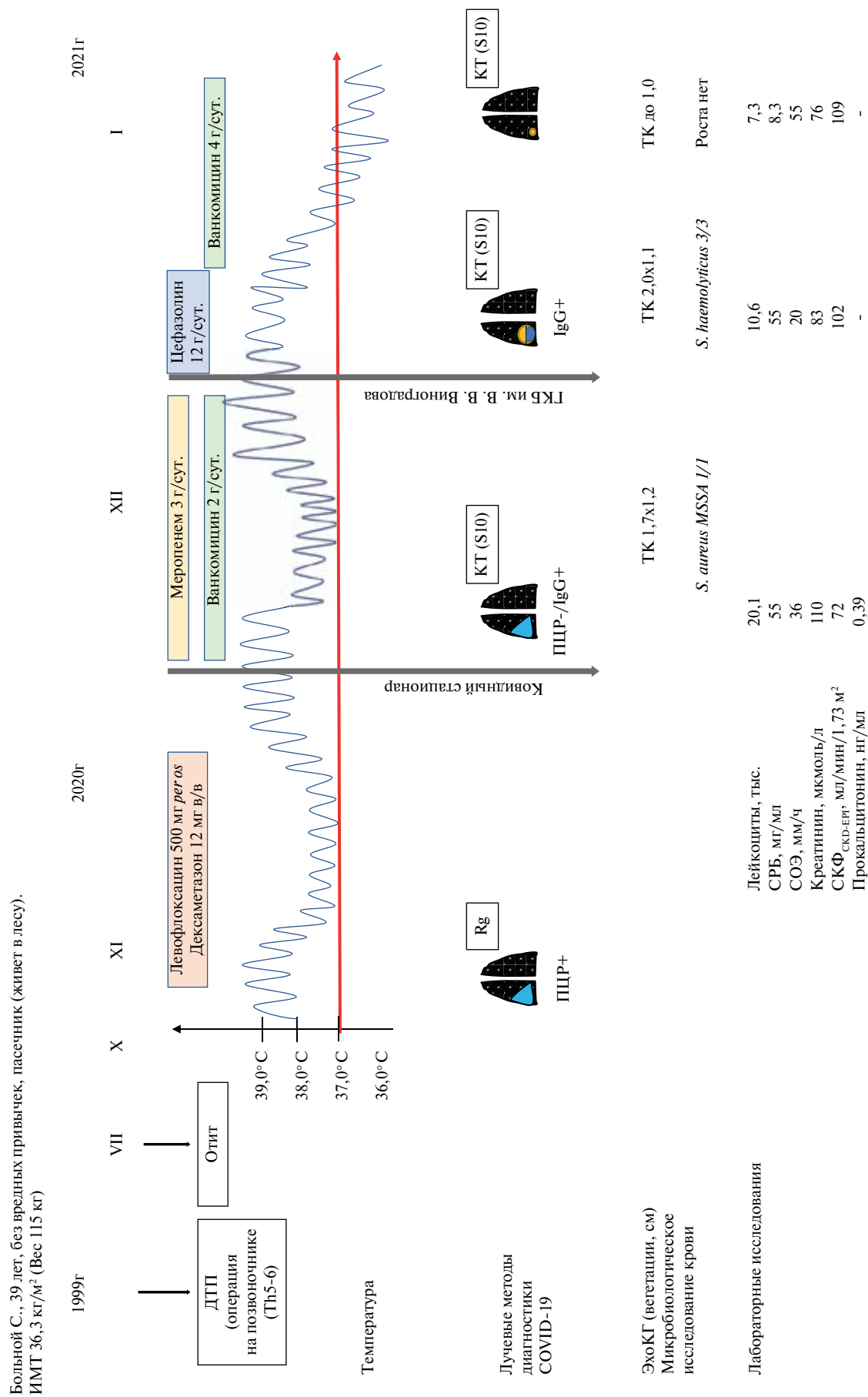


Рис. 2. Пациент № 1. Схема истории болезни.

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография органов грудной клетки, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СКФ_{СКД-ЕР1} — скорость клубочковой фильтрации, посчитанная по формуле СКД-ЕР1, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ТК — трикуспидальный клапан, Рg — рентгенография органов грудной клетки, *S. aureus* — *Staphylococcus aureus*, MSSA — метициллинчувствительный, *S. haemolyticus* — *Staphylococcus haemolyticus*.

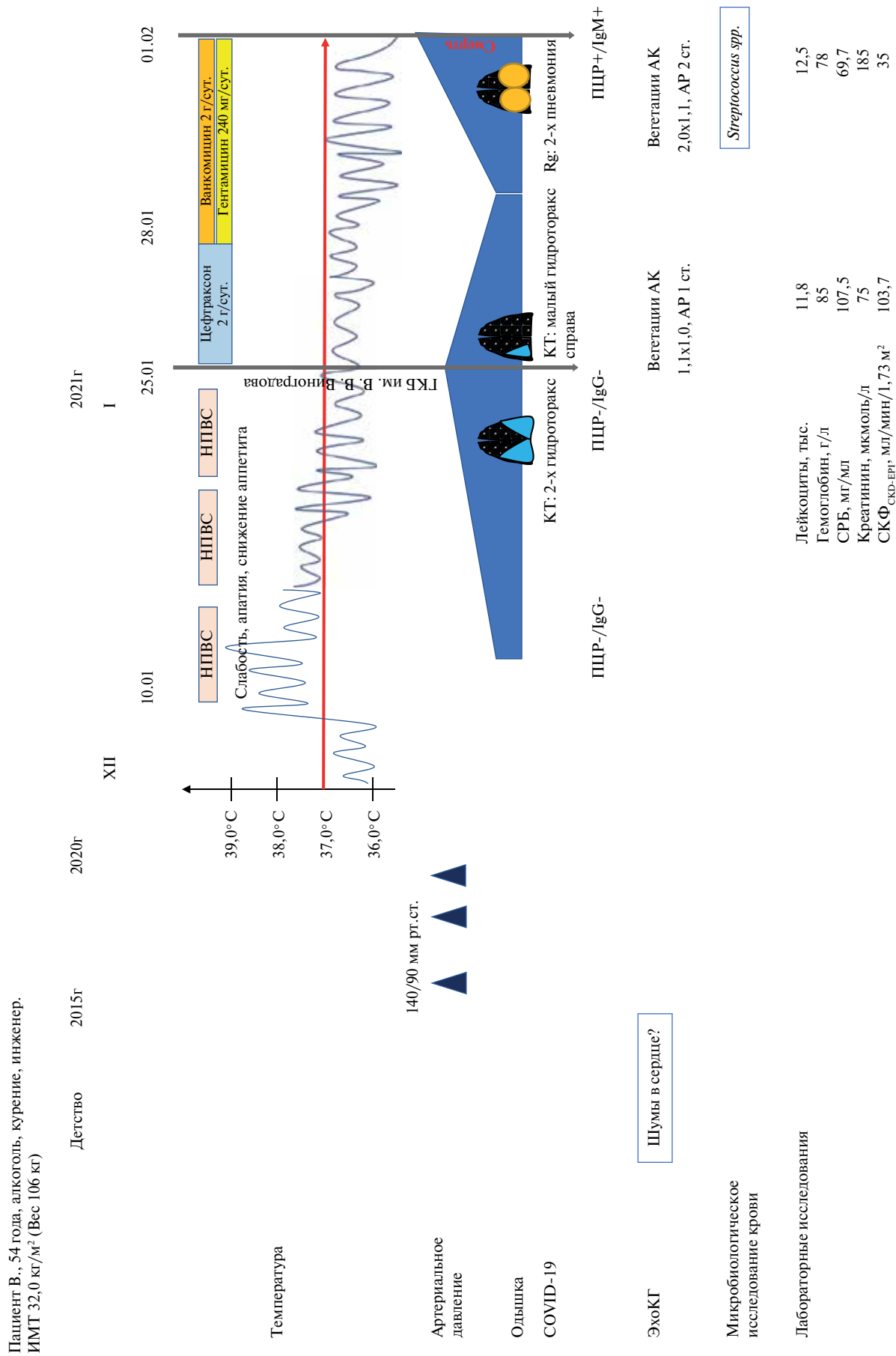


Рис. 3. Пациент 2. Схема истории болезни.
Сокращения: АК — аортальный клапан, AP — аортальная регургитация, ИМТ — индекс массы тела, КТ — компьютерная томография органов грудной клетки, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СКФ_{СКД-EP1} — скорость клубочковой фильтрации, посчитанная по формуле СКД-EP1, СРБ — С-реактивный белок, ЭхоКТ — эхокардиографическое исследование, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, IgG — иммуноглобулины класса G, IgM — иммуноглобулины класса M, Рг — рентгенография органов грудной клетки.

мелкопузырчатые хрипы, частота дыхательных движений 22 в мин. Тоны сердца ритмичные, мягкий систолический шум на ТК, акцент 2 тона на легочной артерии. Артериальное давление (АД) 110/70 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин. Печень по Курлову 12×11×9 см. Селезенка не увеличена.

При лабораторном исследовании крови: С-реактивный белок 20,8 (0-5 мг/л), лейкоциты 10,6 ($4-9 \times 10^9$ /л), нейтрофилы абс. 6,4 ($2-5,5 \times 10^9$ /л), скорость оседания эритроцитов 65 мм/ч, гемоглобин 119 (130-190 г/л), сывороточное железо 5,5 (10,7-32,2 мкмоль/л), креатинин 83 (59-104 мкмоль/л), скорость клубочковой фильтрации (СКФ)_{СКД-EP1} 101,92 (90-140 мл/мин/1,73 м²), ревматоидный фактор 4,2 (<14 мг/мл). Коагулограмма и анализы мочи не изменены. При микробиологическом исследовании крови в 3/3 образцах выявлен рост *Staphylococcus haemolyticus* (метициллинрезистентный, коагулазонегативный, *MRCoNS*), чувствительный к ванкомицину.

ТТ ЭхоКГ: фракция выброса левого желудочка 58%, подвижная вегетация на ТК (1,2×2,0 см), трикуспидальная регургитация 2 ст.

При КТ органов грудной клетки крупный фокус правосторонней нижнедолевой пневмонии на уровне S10 с признаками абсцедирования.

В качестве эмпирической терапии назначена антистафилококковая схема цефазолин 12 г/сут., однако в связи с сохранением лихорадки до 39° С проведена смена на ванкомицин 4 г/сут. (с учетом СКФ и веса пациента) с положительным эффектом (Т° нормализовалась, регрессировал общевоспалительный синдром, при ТТ ЭхоКГ уплотнение и уменьшение размеров вегетации до 1 см, на КТ органов грудной клетки регресс фокуса правосторонней нижнедолевой пневмонии в S10). В последующем чувствительность была подтверждена данными микробиологического исследования крови. Пациент выписан на пероральной схеме АБТ (линезолид 600 мг 2 раза/сут. + рифампицин 600 мг 2 раза/сут. на 14 дней). Через 6 и 12 мес. после выписки из стационара состояние пациента стабильно-удовлетворительное, эпизодов повышения температуры тела не отмечалось, при ТТ ЭхоКГ вегетации плотные, до 0,5 см.

В клиническом наблюдении № 1 продемонстрировано развитие ИЭ после перенесенной COVID-19. Первые симптомы ИЭ ТК и COVID-19 были единокобразны (лихорадка и очаг пневмонии в легких), что привело к более поздним срокам верификации ИЭ и соответствующему назначению АБТ, однако в целом диагноз ИЭ был установлен быстро (до 30 дней). У пациента имелось 2 больших критерия (этиологический + визуализация вегетаций) и 2 малых критерия (лихорадка + сосудистые феномены) (DUKE 2015г), однако сочетание с COVID-19 и, как следствие, множественные внутривенные манипуляции

могли трактоваться как предрасполагающее состояние (третий малый критерий). Таким образом, диагноз ИЭ был достоверным и не вызывал сомнения.

Этиологическая диагностика ИЭ, традиционно представляющая сложности для клиницистов, у нашего пациента отличалась выявлением нескольких этиопатогенетических агентов на разных этапах диагностики. Вероятнее всего, достоверным этиологическим агентом ИЭ можно считать *MRCoNS* (рост в 3/3 пробах), что соотносится с предполагаемым источником инфицирования (в/в инъекции на дому), особенностями течения болезни (пневмония эмболического генеза с признаками абсцедирования), а также успехом терапии ванкомицином.

Таким образом, у молодого пациента 39 лет, без вредных привычек и кардиальной патологии, развился ИЭ ТК после перенесенной COVID-19, вызванный *MRCoNS*, осложненный абсцедирующей пневмонией, успешно леченный ванкомицином, с благополучным переводом на амбулаторную пероральную терапию.

Пациент В., № 2 (схема истории болезни на рисунке 3). ИЭ аортального клапана (АК), вызванный *Streptococcus spp.* фульминантного фатального течения на фоне присоединения COVID-19 с развитием двусторонней полисегментарной пневмонии.

Мужчина 54 лет, курильщик, не отрицающий злоупотребления алкоголем, с редкими эпизодами повышения АД до 140/90 мм рт.ст. (не обследовался и не лечился). С детства говорили о шумах в сердце. За 3 нед. до госпитализации однократное повышение Т° до 38,7° С, затем в течение 2 нед. эпизоды повышения Т° в ночные часы до 37,4-37,7° С. С этого же времени появилась потливость, нарастающая слабость, снижение аппетита, эпизоды мочи темного цвета, прогрессирующая одышка с ограничением физической нагрузки до минимальной. Амбулаторно тесты на COVID-19 отрицательные, при КТ органов грудной клетки двусторонний гидроторакс, госпитализирован в ГБУЗ "ГКБ им. В. В. Виноградова" ДЗМ.

При поступлении: состояние средней тяжести. Т° 36,4° С, кожный покров и видимые слизистые землистого оттенка, влажные, сыпи и отеков нет. Множественный кариес. Частота дыхательных движений 22 в мин. Притупление перкуторного звука в н/о легких с 2 сторон, там же влажные незвучные мелкопузырчатые хрипы. Тоны сердца глухие, ритмичные, мягкий диастолический шум на АК. АД 160/90 мм рт.ст., ЧСС 88 уд./мин. Печень по Курлову 12/3×11×9 см. Селезенка не увеличена.

При лабораторном исследовании крови: С-реактивный белок 107,5 мг/дл, лейкоциты $11,8 \times 10^9$ /л, нейтрофилы абс. $8,7 \times 10^9$ /л, аланинаминотрансфераза 116,1 (0-50 Ед/л), аспартатаминотрансфераза 48,3 Ед/л, альбумин 29,5 (35-52 г/л), протромбиновый индекс 54 (70-140%), билирубин общий

22 (3-21 мкмоль/л), билирубин прямой 8,3 (0-3,4 мкмоль/л), щелочная фосфатаза 196 (30-120 Ед/л), гаммаглутамилтранспептидаза 132 (0-55 г/л), креатинин 75 мкмоль/л, СКФ_{СКД-EP1} 103,7 мл/мин/1,73 м², ревматоидный фактор 6,7 мг/мл, гемоглобин 85 г/л, сывороточное железо 5,4 мкмоль/л, Д-димер 834 пг/мл (0-250 нг/мл).

ТТ ЭхоКГ (на 2-е сут.): фракция выброса 60%, расширение всех полостей сердца, на створках АК вегетация (1,1×1,0 см), незначительная недостаточность АК, умеренный гидроперикард, легочная гипертензия 2 ст. (систолическое давление в легочной артерии 50 мм рт.ст.). Электрокардиография: синусовая тахикардия, ЧСС 120 уд./мин. Рентгенография органов грудной клетки при поступлении: малый гидроторакс справа.

При поступлении назначена АБТ цефтриаксон 2 г/сут. (2 дня), с заменой на ванкомицин 2 г/сут. + гентамицин 240 мг/сут. (по диагнозу ИЭ, 5 дней).

На 6 сут. внезапное развитие отека легких, эпизод гипотонии, остановка сердечной деятельности с успешной реанимацией с переводом на искусственную вентиляцию легких. При лабораторном исследовании крови: нарастание лейкоцитоза до $12,5 \times 10^9/\text{л}$, цитолиза (аланинаминотрансфераза 158,6, аспартатаминотрансфераза 164,4 Ед/л), креатинина до 185,2 мкмоль/л, СКФ_{СКД-EP1} 35 мл/мин/1,73 м² (острое повреждение почек 2 стадии), тенденция к лимфопении ($1,5 \times 10^9/\text{л}$), снижение гемоглобина до 78 г/л. Рентгенография органов грудной клетки — двусторонняя полисегментарная пневмония на фоне выраженного застоя в малом круге кровообращения. При повторном ТТ ЭхоКГ: отрицательная динамика с увеличением вегетации до 1,5 см, нарастание регургитации на АК до 2 степени.

В дальнейшем отмечалось быстрое прогрессирование полиорганной недостаточности с летальным исходом в течение суток (рис. 3).

ПЦР-исследование из слизистой носоглотки на COVID-19 (ретроспективно): положительно. Микробиологическое исследование крови (ретроспективно): в 2/3 пробах рост *Streptococcus spp.* группа С.

При патологоанатомическом исследовании подтвержден ИЭ задней створки АК подострого течения с присоединением COVID-19. Последний осложнился вирусным повреждением ткани миокарда, селезенки, субтотальными изменениями в легких с непосредственной причиной смерти от тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

В клиническом наблюдении № 2 благодаря наличию "Команды эндокардита" диагноз вероятного ИЭ был своевременно заподозрен (1 большой критерий (визуализация вегетаций) и 1 малый (лихорадка), DUKE 2015). Исходно у пациента также имелись признаки поражения печени, предположительно обусловленные избыточным упо-

реблением алкоголя за 3 нед. до госпитализации. Присоединение COVID-19 радикальным образом повлияло на ИЭ, приведя его к более тяжелому течению с развитием фатального мультиорганного поражения и ТЭЛА.

Таким образом, у пациента 45 лет, курящего, не отрицающего избыточного употребления алкоголя, без предшествующей кардиальной патологии, развился первичный ИЭ нативного АК подострого течения, вызванный *Streptococcus spp.* (вероятный источник — не санированная ротовая полость), с развитием СН, осложненный присоединением COVID-19 фульминантного течения с двусторонней массивной интерстициальной пневмонией, полиорганной недостаточностью и ТЭЛА с летальным исходом.

Обсуждение

Массовая пандемия, вызванная вирусом SARS-CoV-2, внесла серьезные изменения в систему здравоохранения разных стран мира, в т.ч. России, оказав значительное влияние на медицинское обслуживание, в первую очередь в стационарах, как в отношении диагностики, так и лечения.

В настоящий момент накапливается все больше информации о поражении сердечно-сосудистой системы при COVID-19, однако данные о развитии и течении ИЭ у пациентов с COVID-19 все еще мало численны. Заболеваемость ИЭ в "доковидную эру" за последние 30 лет существенно не менялась, оставаясь важной клинической проблемой с высоким уровнем летальности (до 40%) [13-15]. Cosyns B, et al. (2020) провели анализ влияния пандемии COVID-19 на диагностику и лечение ИЭ (n=117), сравнив аналогичные периоды в 2019 и 2020гг по базам данных специализированных центров Франции и Бельгии [11]. Было показано, что во время пандемии COVID-19 процент диагностированного ИЭ снизился на 33% с 2019 по 2020гг с одновременным ухудшением прогноза: частота церебральных эмболий увеличилась в 3 раза (18,5%→56%), внутрибольничная летальность — в 2 раза (31%→61%), соответственно, что предположительно было связано с поздним направлением пациентов в стационар и на оперативное лечение. Одновременно Havers-Borgersen E, et al. (2020) выполнили аналогичное эпидемиологическое исследование (n=637) в Дании, сравнив заболеваемость ИЭ в период до пандемии (с 1 января по 7 мая в 2018 и 2019гг) и во время COVID-19 (с 1 января по 6 мая 2020г), и показали отсутствие различий по уровню заболеваемости — отношение рисков 0,96 (95% доверительный интервал 0,82-1,14, p>0,05) [10]. Так, по данным Росстата в России в 2018 и 2019гг было госпитализировано 6131 и 6235 пациентов с диагнозом ИЭ, госпитальная летальность составила 1489 (24,3%) и 1645 (26,4%), соответственно. За аналогичный период в 2020 и 2021гг заболеваемость

снизилась до 4422 (на ~30%) и 3057 (на ~50%) с ростом госпитальной летальности до 1440 (32,6%) и до 1253 (40,9%), соответственно³.

Согласно известным на сегодняшний день данным, ССЗ являются наиболее распространенной сопутствующей патологией у пациентов с COVID-19, что подтверждается данными международного регистра CAPACITY-COVID (937/3011 (31,0%), 2020г) [16]. В этом же исследовании отмечено, что сердечно-сосудистые осложнения у пациентов с COVID-19 встречались у 349 (11,6%) обследованных, из них ИЭ у 4 (0,1%), а смерть от сердечно-сосудистых причин — у 2,7%. Важно отметить, что непосредственно COVID-19 тоже может приводить к серьезным долгосрочным осложнениям, в т.ч. к ИЭ. В серии клинических наблюдений анализировались возможные причины развития ИЭ, связанные с COVID-19, представленные следующими вариантами: состояние гиперкоагуляции [3, 17, 18], повреждение клапанов сердца в результате цитокинового шторма с системным воспалением [2], эндотелиальная дисфункция [2, 18], повторные внутривенные инъекции/постановка центральных венозных катетеров [19], применение глюкокортикостероидов [18, 20], иммуносупрессивное состояние [19, 20], а также поздняя диагностика [21, 22].

Таким образом, с одной стороны, у пациентов с COVID-19 создаются предпосылки для развития ИЭ, с другой стороны, в условиях пандемии формируются особые условия для госпитализации пациентов и ограничения для их обследования, что может оказывать разнонаправленное влияние на заболеваемость ИЭ, но однозначно утяжелять его течение. По данным нашего локального регистра количество больных ИЭ выросло в пандемию COVID-19 на 9,6%, особенно в 2021-2022гг, составив 92 пациента. При этом мы наблюдали снижение количества госпитализаций пациентов с ИЭ в период длительных локдаунов в Москве с последующим всплеском после их отмены, что в совокупности с тенденцией к росту частоты ИЭ в 2021 и 2022гг позволяет обсуждать вклад COVID-19 в развитие ИЭ. Аналогичные данные были получены Pommier T, et al. (2022), показавшим увеличение числа госпитализаций пациентов с ИЭ во Франции на 7% во время пандемии с эпизодами падения и всплеска в зависимости от периодов локдаунов [8].

Влияние COVID-19 на течение ИЭ обсуждается в систематическом обзоре Quintero-Martinez JA (2022), включившем 21 пациента с ИЭ и COVID-19, госпитализированных в 2019-2021гг [12]. Было отмечено, что пациенты с ИЭ и COVID-19 характеризовались более молодым возрастом, традиционным преобладанием мужчин, большей частотой респираторных жалоб, редким проведением ЭхоКГ, преобладанием *Staphylococcus spp.* и длительными сроками диагностики, без влияния на госпитальную летальность [12]. Согласно полученным нами данным, пациенты, госпитализированные с ИЭ в период пандемии COVID-19, также отличались более молодым возрастом и меньшей коморбидностью, в 2 раза увеличенными сроками диагностики ИЭ из-за поздней госпитализации, большей частотой ИЭ протеза клапана и ассоциацией с *Staphylococcus aureus MSSA*, осложненным течением ИЭ, требующим хирургического вмешательства, однако без увеличения частоты эмболических событий и внутрибольничной летальности. Связь большей встречаемости пациентов с ИЭ протеза клапана (механический протез) среди пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19 (за счет доли пациентов с сочетанным ИЭ и COVID-19), можно, вероятно, объяснить следующим образом — пациенты с протезированными клапанами имеют пожизненный высокий риск развития ИЭ, поэтому любые внутривенные манипуляции представляют риск бактериемии. Алгоритм лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19, включает неоднократные внутривенные манипуляции, что, вероятно, явилось причиной большей частоты развития ИЭ протеза клапана у пациентов с COVID-19. Также согласно нашим данным пациенты с ИЭ и COVID-19 отличались неблагоприятным течением ИЭ за счет большей необходимости и длительности пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также высокой частоты развития осложнений — СН, неконтролируемая инфекция, что определило большую частоту показаний для кардиохирургического лечения.

В отношении пациентов с сочетанным ИЭ и COVID-19 (n=43, 25,6%) также отмечалась меньшая коморбидность, увеличение сроков диагностики ИЭ из-за поздней госпитализации, необходимость более длительного пребывания в ОРИТ, частое развитие ИЭ протеза клапана, осложненное течение ИЭ с большей потребностью выполнения оперативных вмешательств без влияния на госпитальную летальность. Аналогичные данные представлены XinPei Liu, et al. (2022) при обследовании 39 пациентов с ИЭ, госпитализированных в хирургический стационар в период пандемии COVID-19 [23].

Отсутствие влияния COVID-19 на госпитальную летальность, как среди пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19, так и при сочетании ИЭ и COVID-19, вероятно, можно объяснить наличием "Команды эндокардита" в нашем центре, обеспечивающей качественное ведение пациентов с ИЭ независимо от эпидемиологической обстановки. Интересным оказалось наблюдение более активного оказания хирургического лечения как пациентам, госпитализированным в период пан-

³ <https://rosstat.gov.ru/>. (Дата обращения/appeal dated 20.05.2022 г).

демии COVID-19 (в 3 раза чаще), так и у пациентов с ИЭ и COVID-19 (в 2,5 раза чаще). При этом максимально большее количество оперативных вмешательств по соотношению показано/выполнено было выполнено именно в группе пациентов с ИЭ и активной COVID-19, составив 87,5%, что, вероятно, можно объяснить высоким уровнем организации медицинской помощи в неблагоприятных эпидемиологических условиях и слаженной работой "Команды эндокардита".

Традиционно основными кардиологическими предрасполагающими факторами развития ИЭ являются хроническая ревматическая болезнь сердца, дегенеративные заболевания клапанов, наличие протезированных клапанов и имплантированных внутрисердечных устройств [13-15]. Первичный ИЭ нативного клапана как правило поражает левые отделы сердца, правосторонний ИЭ нативного неизмененного клапана с вовлечением ТК или легочного клапана составляет примерно 10% от всех случаев ИЭ [13-15, 24]. Значимым фактором риска развития правостороннего ИЭ являются инвазивные манипуляции, связанные не только с внутривенным введением психоактивных препаратов, но и с такими повсеместно распространенными процедурами, как постановка центральных и периферических венозных катетеров или выполнение любых иных внутривенных процедур, которые при недостаточном соблюдении правил стерильности могут стать причиной ИЭ [13-15]. В клиническом наблюдении № 1 у пациента не было предрасполагающих кардиологических заболеваний для ИЭ, однако указание в анамнезе на лечение по поводу COVID-19 позволяет предположить следующие причины развития первичного ИЭ нативного ТК: внутривенные инъекции дексаметазона (как компонента терапии COVID-19), иммуносупрессивный фон и состояние гиперкоагуляции, ассоциированные с COVID-19, которые в совокупности и определили развитие ИЭ как осложнения COVID-19.

Ведущей проблемой ИЭ является несвоевременность диагностики, особенно в условиях пандемии COVID-19, имеющая мультифакторные причины. Так, для уменьшения распространения SARS-CoV-2 среди пациентов и персонала больниц, приоритет отдан лечению опасных для жизни заболеваний. Кроме того, медицинский персонал при подозрении на COVID-19 вынужден избегать прямого физического контакта, необходимого для тщательной аускультации сердца, а также ограничивать выполнение инвазивных диагностических процедур, в т.ч. ЧП ЭхоКГ [25, 26]. Согласно данным Habib G, et al. (2020) было отмечено, что ЧП ЭхоКГ среди пациентов с ИЭ в период пандемии COVID-19 выполнялась на 49% реже по сравнению с тем же периодом в 2019г (498 vs 244, соответственно), что может являться причи-

ной недостаточной диагностики ИЭ или недооценки осложнений с несвоевременным переводом на хирургическое лечение [11]. Также следует отметить, что клинические проявления ИЭ очень схожи с проявлениями респираторно-вирусных заболеваний: как правило, присутствует лихорадка с респираторными симптомами (одышка, кашель), в связи с чем в период пандемии при высокой настороженности в отношении COVID-19 диагностика ИЭ становится затруднительной и несвоевременной. По данным нашего регистра мы наблюдали увеличение сроков диагностики ИЭ как у пациентов, госпитализированных в период пандемии COVID-19, так и у пациентов, имеющих сочетание ИЭ и COVID-19. В этих же группах ЧП ЭхоКГ выполнялась в 2 раза реже по сравнению с пациентами, не имеющими связи с COVID-19. В отношении представленных клинических наблюдений диагноз ИЭ у обоих пациентов был установлен быстро (для № 1 в течение 30 дней от появления первых симптомов; для № 2 — в течение 20 дней от появления первых симптомов), однако следует отметить, что у пациента № 1 имела схожая симптоматика с COVID-19, и выполнение ЭхоКГ у пациента с рецидивирующей лихорадкой в особо опасных условиях было несколько отсрочено.

Таким образом, пандемия COVID-19 явилась источником негативных изменений в диагностике и течении ИЭ, определив следующие основные прямые и косвенные проблемы: в условиях текущей пандемии симптомы, связанные с ИЭ, могут быть ошибочно отнесены к инфекции SARS-CoV-2; пациенты могут избегать обращений за медицинской помощью, а ресурсы стационаров являются ограниченными из-за реорганизации системы здравоохранения, направленной на борьбу с более значимой инфекцией. Более того, COVID-19 может создавать непосредственные предпосылки для развития ИЭ. ИЭ остается заболеванием с высоким уровнем летальности, требующим тщательной диагностики и лечения. Несмотря на то, что пандемия COVID-19 является новым приоритетом для систем здравоохранения во всем мире, пациенты с ИЭ могут подвергаться более высокому риску неблагоприятного исхода, чем раньше.

Ограничения исследования. Представленное исследование обобщило и проанализировало влияние пандемии COVID-19 на эпидемиологию, этиологию, диагностику и лечение ИЭ, однако оно ограничено одноцентровым дизайном. Наш многопрофильный стационар не относился к категории учреждений, специализированных для пациентов с COVID-19, что приближало нас к условиям реальной клинической практики. В нашей больнице сформирована "Команда эндокардита", в связи с чем результаты могут отличаться от большинства стационаров без "Команды эндокардита". Несмотря на недавнее появление COVID-19 мы имели возможность исследовать

довольно крупную группу пациентов с сочетанием ИЭ и COVID-19 (для сравнения самая большая предыдущая серия наблюдений включала 21 пациента). Однако для получения более достоверных результатов, в т.ч. при изучении ИЭ в зависимости от статуса COVID-19 (перенесенный/сопутствующий), необходимо формирование более мощных групп наблюдений. Также пока мы могли оценить только краткосрочные исходы больных ИЭ. Для полной оценки влияния COVID-19 на ИЭ потребуется более длительный исследовательский период. Все эти факторы могут снизить достоверность и повлиять на экстраполяцию полученных выводов. Для получения более точных результатов необходимо продолжение исследования.

Заключение

В представленном исследовании выполнен анализ влияния COVID-19 на частоту развития ИЭ, особенности его течения по данным локального регистра больных ИЭ. Выявлена тенденция к росту частоты ИЭ в 2021 и 2022 гг со снижением количества

госпитализаций пациентов с ИЭ в период длительных локдаунов в Москве с последующим всплеском после их отмены. Пациенты с ИЭ в период пандемии COVID-19 отличались более благоприятным профилем с длительными сроками диагностики ИЭ, редким проведением ЧП ЭхоКГ, ассоциацией с *Staphylococcus aureus* MSSA, более частым оперативным лечением без увеличения внутрибольничной летальности, вероятно, по причине наличия "Команды эндокардита". Представлены два клинических примера: ИЭ ТК после перенесенной COVID-19 (как единственного предрасполагающего фактора развития ИЭ) с успешным консервативным лечением и фульминантный ИЭ нативного АК с летальным исходом после присоединения COVID-19 (как фактора неблагоприятного прогноза ИЭ). Представленные данные позволяют обсуждать наличие потенциальной связи ИЭ и COVID-19.

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

Литература/References

- Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-71. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- Kumanayaka D, Mutyalu M, Reddy DV, Slim J. Coronavirus Disease 2019 Infection as a Risk Factor for Infective Endocarditis. *Cureus*. 2021;13(5):e14813. doi:10.7759/cureus.14813.
- Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281-5. doi:10.1001/jamacardio.2020.3551.
- Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):819-24. doi:10.1001/jamacardio.2020.1096.
- Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020;141(23):1930-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- Thakkar S, Arora S, Kumar A, et al. A Systematic Review of the Cardiovascular Manifestations and Outcomes in the Setting of Coronavirus-19 Disease. *Clin Med Insights Cardiol*. 2020;14:1179546820977196. doi:10.1177/1179546820977196.
- Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of Underlying Diseases in Hospitalized Patients with COVID-19: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Acad. Emerg. Med*. 2020;8(1):e35. doi:10.22037/aaem.v8i1.600.
- Pommier T, Benzenine E, Bernard C, et al. Trends of Myocarditis and Endocarditis Cases before, during, and after the First Complete COVID-19-Related Lockdown in 2020 in France. *Biomedicines*. 2022;10(6):1231. doi:10.3390/biomedicines10061231.
- Ramos-Martínez A, Fernández-Cruz A, Domínguez F, et al. Hospital-acquired infective endocarditis during Covid-19 pandemic. *Infect Prev Pract*. 2020;2(3):100080. doi:10.1016/j.infpip.2020.100080.
- Havers-Borgersen E, Fosbøl EL, Butt JH, et al. Incidence of infective endocarditis during the coronavirus disease 2019 pandemic: A nationwide study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;31:100675. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100675.
- Cosyns B, Motoc A, Arregle F, Habib G. A Plea Not to Forget Infective Endocarditis in COVID-19 Era. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(11):2470-1. doi:10.1016/j.jcmg.2020.07.027.
- Quintero-Martínez J-R, Hindy JR, Mahmood M, et al. A clinical profile of infective endocarditis in patients with recent COVID-19: A systematic review. *Am J Med Sci*. 2022;364(1):16-22. doi:10.1016/j.amjms.2022.02.005.
- Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075-128. doi:10.1093/eurheartj/ehv319.
- Habib G, Erba PA, Jung B, et al.; EURO-ENDO Investigators. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(39):3222-32. doi:10.1093/eurheartj/ehz620.
- Demin AA, Kobalava JD, Skopin II, et al. Infectious endocarditis and infection of intracardiac devices in adults. Clinical guidelines 2021. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5233. (In Russ.) Демин А. А., Кобалава Ж. Д., Скопин И. И. и др. Инфекционный эндокардит и инфекция внутрисердечных устройств у взрослых. Клинические рекомендации 2021. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5233. doi:10.15829/1560-4071-2022-5233. EDN DCXUXV.
- Linschoten M, Peters S, van Smeden M, et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2020;9(8):817-23. doi:10.1177/2048872620974605.
- Dias CN, Brasil Gadelha Farias LA, Moreira Barreto Cavalcante FJ. Septic Embolism in a Patient with Infective Endocarditis and COVID-19. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2020;103(6):2160-1. doi:10.4269/ajtmh.20-1133.
- Alizadehasl A, Salehi P, Roudbari S, Peighambari MM. Infectious endocarditis of the prosthetic mitral valve after COVID-19 infection. *European heart journal*. 2020;42(48):4604. doi:10.1093/eurheartj/ehaa852.
- Benmalek R, Mechal H, Choukrallah H, et al. Bacterial co-infections and superinfections in COVID-19: a case report of right heart infective endocarditis and literature review. *Pan Africa Medical Journal*. 2020;35(2):40. doi:10.11604/pamj.2020.35.2.23577.
- Regazzoni V, Loffi M, Garini A, Danzi GB. Glucocorticoid-Induced Bacterial Endocarditis in COVID-19 Pneumonia — Something to Be Concerned About? *Circ J*. 2020;84(10):1887. doi:10.1253/circj.CJ-20-0462.
- Toth E, Dancy L, Amin-Youssef G, et al. Collateral implications of the COVID-19 pandemic: belated presentation of infective endocarditis in a young patient. *Eur Heart J*. 2020;41(45):4365. doi:10.1093/eurheartj/ehaa633.
- Barajas-Díaz C, Centeno-Rodríguez J, Pérez-de la Sota E, et al. Endocarditis mitro-aórtica aguda en paciente con reparación mitral previa e infección intercurrente por COVID-19: controversia en la adherencia a las guías clínicas actuales (Acute Infectious Mitroaortic Endocarditis In Patient With Previous Mitral Repair And Intercurrent Infection With Covid-19: Controversy In The Adherence To Current Clinical Guidelines). *Cirugía Cardiovascular*. 2020;27(5):219-21. doi:10.1016/j.circv.2020.06.006.
- XinPei Liu, Qi Miao, XingRong Liu, et al. Outcomes of surgical treatment for active infective endocarditis under COVID-19 pandemic. *J Card Surg*. 2022;37:1161-7. doi:10.1111/jocs.16280.
- Akinosoglou K, Apostolakis E, Marangos M, Psavol G. Native valve right sided infective endocarditis. *Eur J Intern Med*. 2013;24(6):510-9. doi:10.1016/j.ejim.2013.01.010.
- Van Camp G, De Beenhouwer H, Beles M, et al. Disturbing effect of lockdown for COVID19 on the incidence of infective endocarditis: a word of caution. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(12):1573-6. doi:10.1007/s00392-020-01686-x.
- Skulstad H, Cosyns B, Popescu BA, et al. COVID-19 pandemic and cardiac imaging: EACVI recommendations on precautions, indications, prioritization, and protection for patients and healthcare personnel. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21:592-8. doi:10.1093/ehjci/jeaa072.

Динамика глобальной и сегментарной деформации как маркер восстановления сократимости правого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Крinoчкин Д. В., Осокина Н. А.

Цель. Исследовать динамику морфофункциональных показателей правого желудочка (ПЖ) в зависимости от тяжести пневмонии при коронавирусной инфекции 2019г (COroNaVirus Disease 2019, COVID-19) в длительном периоде наблюдения.

Материал и методы. 200 пациентов (51,5% мужчин, средний возраст 51,4±10,9 года) были обследованы на 2 контрольных явках (через 3, 12 мес. после получения двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции). Больные были разделены на группы: I группа (n=94) — с поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) ≥50% при госпитализации, II группа (n=106) — пациенты с поражением легких по КТ ОГК <50%.

Результаты. Группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям через 3 мес. после COVID-19-пневмонии. При анализе динамики традиционных показателей морфофункционального статуса ПЖ выявлены незначительные изменения в рамках нормальных значений. При использовании метода отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echocardiography, STE) было выявлено достоверное увеличение глобальных показателей продольной деформации (longitudinal strain, LS): как эндокардиальной продольной деформации свободной стенки ПЖ (-22,7±3,2% и -24,3±3,8% в группе I, p<0,001; -23,2±3,5% и -24,5±3,4% в группе II, p<0,001), так и эндокардиальной деформации ПЖ (-21,0±3,1% и -22,5±3,7% в группе I, p<0,001; -21,5±3,2% и -22,6±3,3% в группе II, p=0,001) в обеих группах. При анализе динамики сегментарной эндокардиальной LS было выявлено ее достоверное увеличение в группе I в базальных сегментах свободной стенки ПЖ (-26,2±5,1% и -28,1±5,1%, p=0,004) и межжелудочковой перегородки (МЖП) (-16,2 [13,9;19,5]% и -17,5 [14,6;21,4]%, p=0,024), среднем сегменте МЖП (-20,3±4,1% и -21,5±4,8%, p=0,030); в группе II — в апикальных сегментах свободной стенки ПЖ (-21,9±6,7% и -24,4±5,2%, p=0,001) и МЖП (-23,7±4,7% и -24,9±4,8%, p=0,014).

Заключение. Восстановление функции ПЖ при периоде наблюдения в 12 мес. у пациентов как с тяжелым, так и с умеренным/незначительным поражением легких при COVID-19 выявляется с помощью метода STE.

Ключевые слова: COVID-19, правый желудочек, эхокардиография, эндокардиальная продольная деформация.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Широков Н. Е.* — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Ярославская Е. И. — д.м.н., врач ультразвуковой диагностики, в.н.с., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Крinoчкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Осокина Н. А. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-3928-8238.

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

КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, FAC — фракционное изменение площади, FWS — деформация свободной стенки, LS — продольная деформация, sPAP — систолическое давление легочной артерии, STE — метод отслеживания движения пятен.

Рукопись получена 08.09.2022

Рецензия получена 22.09.2022

Принята к публикации 22.10.2022



Для цитирования: Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Крinoчкин Д. В., Осокина Н. А. Динамика глобальной и сегментарной деформации как маркер восстановления сократимости правого желудочка у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5212. doi:10.15829/1560-4071-2023-5212. EDN RHVTAU

Dynamics of global and segmental strain as a marker of right ventricular contractility recovery in patients after COVID-19 pneumonia

Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Osokina N. A.

Aim. To study the changes of morphological and functional right ventricular (RV) parameters depending on the severity of coronavirus infection 2019 (COVID-19) pneumonia over long-term follow-up.

Material and methods. A total of 200 patients (men, 51,5%, mean age, 51,4±10,9 years) were examined at 2 control visits (3, 12 months after receiving two negative polymerase chain reaction tests). Patients were divided into following groups: group I (n=94) — lung tissue involvement ≥50% according to in-hospital chest computed tomography (chest CT), group II (n=106) — lung tissue involvement <50% according to chest CT.

Results. The groups were comparable in key clinical and functional parameters 3 months after COVID-19 pneumonia. Speckle tracking echocardiography (STE) revealed a significant increase in following global longitudinal strain (LS)

parameters: RV free wall endocardial LS (-22,7±3,2% and -24,3±3,8% in group I, p<0,001; -23,2±3,5% and -24,5±3,4% in group II, p<0,001), and RV endocardial LS (-21,0±3,1% and -22,5±3,7% in group I, p<0,001, -21,5±3,2% and -22,6±3,3% in group II, p=0,001). Significant increase of segmental endocardial LS was revealed in group I in the basal segments of RV free wall (-26,2±5,1% and -28,1±5,1%, p=0,004) and interventricular septum (IVS) (-16,2 [13,9; 19,5]% and -17,5 [14,6; 21,4]%, p=0,024), IVS middle segment (-20,3±4,1% and -21,5±4,8%, p=0,030), as well as in group II in the apical segments of RV free wall (-21,9±6,7% and -24,4±5,2%, p=0,001) and IVS (-23,7±4,7% and -24,9±4,8%, p=0,014).

Conclusion. Recovery of RV function during a 12-month follow-up period in patients with both severe and moderate/mild lung involvement in COVID-19 was detected using the STE method.

Keywords: COVID-19, right ventricle, echocardiography, endocardial longitudinal strain.

*Corresponding author:
shirokov.ne@mail.ru

Relationships and Activities: none.

Received: 08.09.2022 **Revision Received:** 22.09.2022 **Accepted:** 22.10.2022

Trial ID: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822.

For citation: Shirokov N.E., Yaroslavskaya E.I., Krinochkin D.V., Osokina N.A. Dynamics of global and segmental strain as a marker of right ventricular contractility recovery in patients after COVID-19 pneumonia. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5212. doi:10.15829/1560-4071-2023-5212. EDN RHVTAU

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

Shirokov N.E.* ORCID: 0000-0002-4325-2633, Yaroslavskaya E.I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Krinochkin D.V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Osokina N.A. ORCID: 0000-0002-3928-8238.

Ключевые моменты

- За период наблюдения в 12 мес. у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, отмечается восстановление функции правого желудочка (ПЖ) только при оценке продольной деформации (LS).
- У пациентов с исходным тяжелым поражением легких LS повышается преимущественно в базальных сегментах стенок ПЖ.
- У больных с исходным умеренным/незначительным поражением легких LS повышается в апикальных сегментах ПЖ.

Развернутый анализ функции правых отделов сердца с оценкой эндокардиальной продольной деформации (longitudinal strain, LS) позволяет более эффективно предсказывать смертность у пациентов с новой коронавирусной инфекцией 2019г (COroNaVIrus Disease 2019, COVID-19) во время госпитализации [1]. Важно отметить, что часть традиционных показателей морфофункционального статуса правого желудочка (ПЖ) даже у пациентов с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом остается в рамках нормальных значений [2]. Поэтому пандемия COVID-19 побуждает к использованию как стандартных, так и современных способов маркирования дисфункции ПЖ в составе комплексного исследования [3].

В краткосрочном периоде наблюдения (через 1 и 3 мес. после перенесенной COVID-19) большинство показателей, отражающих функцию ПЖ, были меньшими в сравнении с группой здоровых добровольцев. При этом контрактильная дисфункция ПЖ маркировалась только при использовании метода отслеживания движения пятен (Speckle tracking echocardiography, STE) [4, 5]. А при периоде наблюдения в 4 мес. были выявлены достоверные различия только по продольной деформации ПЖ (right ventricle strain, RVS) и продольной деформации свободной стенки ПЖ (free wall strain, FWS). Более того,

Key messages

- During the 12-month follow-up of patients after COVID-19 pneumonia, recovery of right ventricular (RV) function was noted only when assessing longitudinal strain (LS).
- In patients with initial severe lung involvement, LS increases mainly in RV basal segments.
- In patients with initial moderate/mild lung involvement, LS is increased in RV apical segments.

указанные параметры различались в зависимости от степени тяжести вирусной пневмонии при госпитализации [6].

Цель: исследовать динамику морфофункциональных показателей ПЖ в зависимости от тяжести COVID-19-пневмонии при длительном периоде наблюдения.

Материал и методы

Исследование проспективное, обсервационное; зарегистрировано в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04501822); соответствует стандартам надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и положениям Хельсингской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (№ протокола 159 от 23.07.2020). Информированное согласие получено от всех пациентов, включенных в исследование.

Критерии включения: документированный диагноз COVID-19-пневмонии, желание пациента участвовать в наблюдении. Критерии исключения: хронические заболевания в стадии обострения, онкологические заболевания, туберкулез и другие заболевания, сопровождающиеся пневмофиброзом, ВИЧ, пороки сердца, хронические гепатиты. Критерии исключения: неудовлетворительная визуализация при эхокардиографии (ЭхоКГ), беременность, отказ от участия в исследовании.

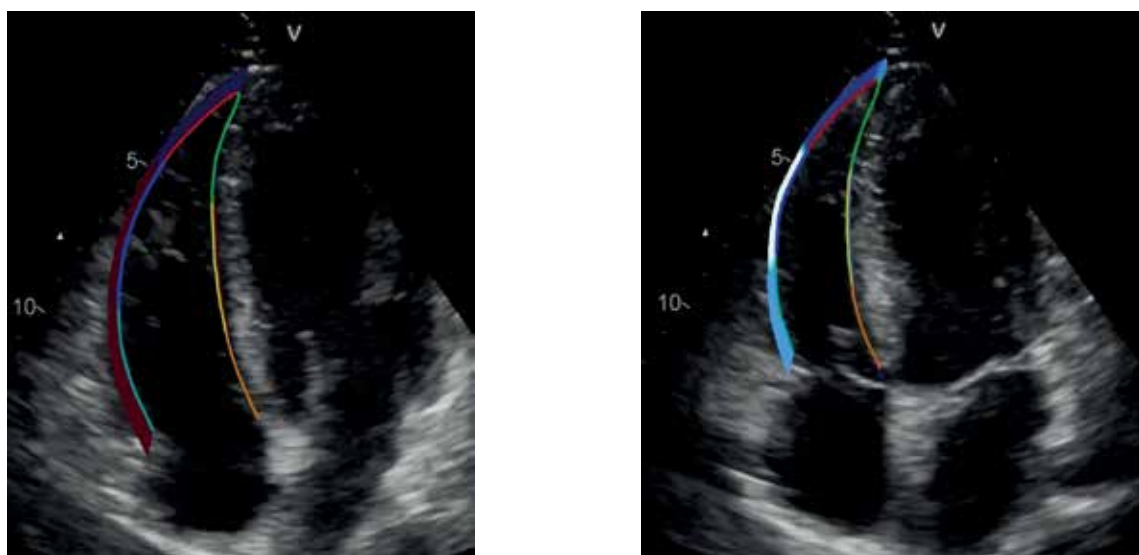


Рис. 1. Оценка ПЖ FWS и RVS при помощи STE.

Примечание: иллюстрация слева — окончание диастолы ПЖ, иллюстрация справа — окончание систолы ПЖ.

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, FWS — эндокардиальная деформация свободной стенки правого желудочка (right ventricle free wall strain), RVS — эндокардиальная деформация правого желудочка (right ventricle strain), STE — метод отслеживания движения пятен (speckle tracking echocardiography).

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных на контрольном визите

Показатель	Группа I (n=94)	Группа II (n=106)	p
Пол, муж., %	51,1	51,9	0,907
Возраст, лет	55,0 [48,0;60,0]	51,0 [42,0;59,3]	0,009
ИМТ, кг/м ²	29,6 [26,7;33,0]	27,6 [24,1;31,2]	0,007
АГ, %	79,8	56,6	<0,001
ИБС, %	17,0	9,4	0,111
ФК ХСН по NYHA			0,053
I	75,6	63,9	
II	13,3	33,3	
III	11,1	2,8	
СД, %	12,8	5,7	0,080
ФВ ЛЖ, %	68,5±4,5	68,4±4,7	0,897
GLS, %	-19,3±2,4	-20,0±1,9	0,047
Поражение легких по КТ ОГК (госпитализация), %	60,0 [52,0;70,0]	30,0 [20,0;40,0]	<0,001
Поражение легких по КТ ОГК (визит 1), %	12,0 [6,0;25,0]	6,0 [4,0;12,0]	0,026
Поражение легких по КТ ОГК (визит 2), %	12,0 [7,0;20,0]	7,0 [3,0;13,0]	0,130
Пневмония по КТ ОГК (визит 1)	36 (38,3%)	17 (16,0%)	<0,001
Пневмония по КТ ОГК (визит 2)	25 (26,6%)	5 (4,7%)	<0,001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КТ ОГК — компьютерная томография органов грудной клетки, ЛЖ — левый желудочек, СД — сахарный диабет, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GLS — глобальная продольная деформация, NYHA — Нью-Йоркская Ассоциация сердца (New York Heart Association).

Обследование проведено у пациентов, перенесших COVID-19-пневмонию, через 3 мес. (визит 1) и 12 мес. (визит 2) после получения двух отрицательных результатов теста полимеразной цепной реакции (51,5% мужчин, средний возраст 51,4±10,9 лет). Метод STE применен у 200 из 380 больных (с высоким качеством визуализации ПЖ при проведении ЭхоКГ; 52,6% пациентов), включенных в "Перспективный регистр лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пнев-

монию", свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2021622535.

ЭхоКГ была проведена на ультразвуковом диагностическом аппарате экспертного класса General Electric Vivid S70 (США) при использовании матричного датчика M5Sc-D (1,5-4,6 МГц) с сохранением данных в формате DICOM. Обработка изображений, кинопетель, в т.ч. оценка LS миокарда при помощи метода STE с включением в анализ эндокардиаль-

Таблица 2

Морфофункциональная характеристика ПЖ на контрольных визитах

Показатель		Группа I (n=94)	Группа II (n=106)	p
Морфологические показатели				
Толщина свободной стенки ПЖ, мм	Визит 1	4,4±0,8	4,2±0,8	0,064
	Визит 2	4,5±0,6	4,4±0,6*	0,333
Диастолическая площадь ПЖ, см ²	Визит 1	16,1±4,1	15,7±3,9	0,419
	Визит 2	15,0±3,2*	14,8±3,3*	0,762
Систолическая площадь ПЖ, см ²	Визит 1	8,0±2,6	7,4±2,6	0,117
	Визит 2	6,9±2,0*	6,7±2,1*	0,613
Длина ПЖ, мм	Визит 1	67,9±7,6	68,9±7,8	0,352
	Визит 2	63,7±7,1*	64,4±7,4*	0,519
Объем ПП, мл	Визит 1	31,4±11,0	31,9±11,9	0,734
	Визит 2	34,6±9,7*	33,1±8,7	0,290
Продольный размер ПП, мм	Визит 1	49,4±5,7	47,9±5,4	0,060
	Визит 2	49,6±5,7	48,6±5,0	0,199
Поперечный размер ПП, мм	Визит 1	34,2±5,2	34,7±5,1	0,461
	Визит 2	35,1±5,1*	35,2±4,2	0,937
Функциональные показатели				
Ускорение потока ВТ ПЖ, м/с	Визит 1	110,0 [100,0; 127,0]	114,0 [100,0; 137,0]	0,263
	Визит 2	107,0 [92,5; 122,5]	118,0 [101,0; 127,0]	0,018
VTI потока ВТ ПЖ, мм	Визит 1	17,3±3,8	17,3±3,8	0,911
	Визит 2	17,1±3,3	16,5±3,2*	0,232
Градиент ТР, мм рт.ст.	Визит 1	17,7±6,6	18,5±5,1	0,345
	Визит 2	17,8±5,4	18,1±4,9	0,714
sPAP по Otto C., мм рт.ст.	Визит 1	25,5±7,7	25,5±5,6	0,945
	Визит 2	24,0±5,7	23,9±5,0*	0,906
FAC, %	Визит 1	50,6±9,2	53,3±8,0	0,025
	Визит 2	53,9±8,9*	54,5±9,3	0,643
TAPSE, мм	Визит 1	23,0 [21,0; 25,0]	23,0 [21,0; 25,0]	0,945
	Визит 2	22,0 [21,0; 24,0]*	23,0 [22,0; 24,0]	0,057
RV S', см/с	Визит 1	9,6±2,5	9,8±3,0	0,127
	Визит 2	10,1±2,8	9,8±2,6	0,980
ЛСС, единиц Вуда	Визит 1	1,4±0,4	1,4±0,3	0,646
	Визит 2	1,4±0,3	1,5±0,3*	0,176
RV-PA coupling	Визит 1	3,3±1,5	3,1±1,1	0,402
	Визит 2	3,3±1,2	3,3±1,1	0,779

Примечание: * — статистически значимые различия визита 2 от визита 1 ($p < 0,05$).

Сокращения: ВТ — выводной тракт, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ТР — трикуспидальная регургитация, FAC — фракционное изменение площади (fractional area change, FAC), RV S' — пиковая систолическая скорость кольца трикуспидального клапана (right ventricular velocity, tissue Doppler imaging, peak s'), RV-PA coupling — функциональная связь правых отделов сердца и системы легочной артерии (right ventricle-pulmonary artery coupling), sPAP — систолическое давление легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure), TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion), VTI — интеграл линейной скорости кровотока (velocity time integral).

ного слоя миокарда ПЖ осуществлялась на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular, платформе TomTec (Philips, США) в соответствии с действующими рекомендациями [7] (рис. 1).

Для оценки систолического давления легочной артерии (systolic pulmonary artery pressure, sPAP), давления в полости правого предсердия использовали метод Otto C, et al. [8]. Показатель функциональной связи правых отделов сердца и системы легочной артерии (right ventricle-pulmonary artery

coupling, RV-PA coupling) определялся как отношение фракционного изменения площади ПЖ (fractional area change, FAC)/sPAP [2]. Для количественной оценки легочного сосудистого сопротивления вычисляли единицы Вуда по формуле, предложенной Abbas AE, et al. [9].

Пациенты с поражением легких по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) $\geq 50\%$ при госпитализации составили первую группу (группа I, n=94), пациенты с поражением лег-

Таблица 3

Эндокардиальная LS ПЖ на контрольных визитах

Показатель		Группа I (n=94)	Группа II (n=106)	p
RV FWS, %	Визит 1	-22,7±3,2	-23,2±3,5	0,430
	Визит 2	-24,3±3,8*	-24,5±3,4*	0,569
RVS, %	Визит 1	-21,0±3,1	-21,5±3,2	0,328
	Визит 2	-22,5±3,7*	-22,6±3,3*	0,866
Эндокардиальная продольная деформация свободной стенки ПЖ				
Базальный сегмент, %	Визит 1	-26,2±5,1	-27,7±4,8	0,035
	Визит 2	-28,1±5,1*	-27,5±5,2	0,466
Средний сегмент, %	Визит 1	-24,3 [-21,8;-27,6]	-25,8 [-21,7;-28,3]	0,206
	Визит 2	-25,8 [-21,6;-28,7]	-26,3 [-23,0;-29,5]	0,550
Апикальный сегмент, %	Визит 1	-22,1±6,1	-21,9±6,7	0,873
	Визит 2	-22,7±6,2	-24,4±5,2*	0,034
Эндокардиальная продольная деформация МЖП				
Базальный сегмент, %	Визит 1	-16,2 [-13,9;-19,5]	-18,3 [-16,0;-20,8]	0,006
	Визит 2	-17,5 [-14,6;-21,4]*	-17,9 [-15,2;21,0]	0,977
Средний сегмент, %	Визит 1	-20,3±4,1	-20,2±4,2	0,836
	Визит 2	-21,5±4,8*	-20,9±4,6	0,239
Апикальный сегмент, %	Визит 1	-23,7±4,8	-23,7±4,7	0,986
	Визит 2	-24,1±5,4	-24,9±4,8*	0,263

Примечание: * — статистически значимые различия визита 2 от визита 1 ($p < 0,05$).

Сокращения: МЖП — межжелудочковая перегородка, ПЖ — правый желудочек, RV FWS — эндокардиальная деформация свободной стенки правого желудочка (right ventricle free wall strain), RVS — эндокардиальная деформация правого желудочка (right ventricle strain).

ких по КТ ОГК $< 50\%$ — вторую группу (группа II, $n=106$). Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблицах 1-3.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ IBM SPSS v.26. Для определения нормальности распределения был использован критерий Колмогорова-Смирнова, для сравнения качественных величин — показатель χ^2 Пирсона. При анализе количественных величин при их нормальном распределении использован t-критерий Стьюдента; результаты представлены в виде $M \pm SD$ (M — среднее арифметическое, SD — среднеквадратичное отклонение). При анализе количественных величин при распределении, отличном от нормального, использован критерий Манна-Уитни, Уилкоксона; результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом в виде 25 и 75 перцентилей. За порог статистической значимости различий переменных принимали $p < 0,05$.

Результаты

Группы были сопоставимы по основным клиническим и функциональным показателям через 3 мес. после COVID-19-пневмонии, за исключением возраста, индекса массы тела, артериальной гипертензии, которые статистически значимо чаще встречались в группе I (табл. 1). Были также выявлены достоверные различия по выраженности поражения легких по данным КТ ОГК на контрольном визите в 3 мес. — в группе I значения были большими (табл. 1).

При анализе сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) не было найдено достоверных разли-

чий по фракции выброса ЛЖ, но было выявлено статистически значимо меньшее значение глобальной LS в группе I в сравнении с группой II (табл. 1).

На обоих контрольных визитах статистически значимых различий по морфологическим характеристикам ПЖ между группами обнаружено не было. Среди функциональных переменных в группе I в сравнении с группой II были обнаружены достоверно меньшие значения FAS на контрольном визите 1, ускорение потока выводного тракта ПЖ — на визите 2.

При анализе динамики морфологических характеристик было выявлено достоверное уменьшение планиметрических показателей ПЖ в обеих группах; достоверное увеличение характеристик правого предсердия — только в группе I. При анализе динамики функциональных характеристик в группе I обнаружено достоверное увеличение FAS, снижение TAPSE; в группе II — снижение интеграла линейной скорости кровотока выводного тракта ПЖ, sPAP, увеличение легочного сосудистого сопротивления (табл. 2).

При анализе глобальной эндокардиальной LS между группами на обоих контрольных визитах статистически значимых различий не выявлено. При анализе сегментарной эндокардиальной LS были выявлены ее статистически значимо меньшие значения в группе I в сравнении с группой II в базальных сегментах свободной стенки ПЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП) на визите 1, апикальном сегменте МЖП — на визите 2 (табл. 3).

При анализе динамики глобальной эндокардиальной LS было выявлено достоверное увеличение как

эндокардиальных ПЖ FWS, так и ПЖ FWS в обеих группах. При анализе динамики сегментарной эндокардиальной LS было выявлено ее достоверное увеличение в группе I в базальных сегментах свободной стенки ПЖ и МЖП, среднем сегменте МЖП; в группе II — в апикальных сегментах свободной стенки ПЖ и МЖП (табл. 3).

Обсуждение

Согласно действующим рекомендациям по оценке структуры и функции сердца, референсным для ПЖ FWS является значение -20% [7]. Однако исследователи в более современных работах указывают значения -22% , -24% [10, 11]. По полученным нами данным, ПЖ FWS увеличивается как у пациентов с тяжелым поражением легких по данным КТ ОГК, так и с умеренным/незначительным. Более того, достижение референсного значения -24% выявлено в обеих группах. Если же ориентироваться на традиционные показатели морфофункционального статуса ПЖ, то в динамике выявлены только незначительные изменения в рамках нормальных значений. Таким образом, метод STE позволяет судить о постепенном восстановлении функции ПЖ при длительном периоде наблюдения (12 мес.).

Подобную динамику ПЖ FWS показали Bieber S, et al., в краткосрочном периоде наблюдения (2 мес.) [11]. Важно также отметить, что исследователями из клиники Mayo (США) было зафиксировано восстановление ПЖ FWS у пациентов с перенесенной COVID-19 до исходных значений (ЭхоКГ проведена в течение 2 лет до заболевания) [12].

Литература/References

- Li Y, Li H, Zhu S, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19. *Cardiovascular Imaging*. 13(11),2020,2287-99. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
- Bleakley C, Singh S, Garfield B, et al. Right ventricular dysfunction in critically ill COVID-19 ARDS. *International Journal of Cardiology*. 2021;327:251-8. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.043.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. *Kardiologiya*. 2020;60(11):16-29. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. *Кардиология*. 2020;60(11):16-29. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1303.
- Akkaya F, Yenercağ FNT, Kaya A, et al. Long term effects of mild severity COVID-19 on right ventricular functions. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(12):3451-7. doi:10.1007/s10554-021-02340-x.
- Günay N, Demiröz Ö, Kahyaoglu M, et al. The effect of moderate and severe COVID-19 pneumonia on short-term right ventricular functions: a prospective observational single pandemic center analysis. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(6):1883-90. doi:10.1007/s10554-021-02171-w.
- Ozer PK, Govdeli EA, Baykiz D, et al. Impairment of right ventricular longitudinal strain associated with severity of pneumonia in patients recovered from COVID-19. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. 2021;37(8):2387-97. doi:10.1007/s10554-021-02214-2.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal — Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71. doi:10.1093/ehjci/jev014.
- Otto K.M. *The Practice of Clinical Echocardiography*. 6th Edition — May 22, 2021. 1024 p. Hardcover ISBN: 9780323697286; eBook ISBN: 9780323697293.
- Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):1021-7. doi:10.1016/s0735-1097(02)02973-x.
- Medvedofsky D, Koifman E, Jarrett H, et al. Association of right ventricular longitudinal strain with mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2020;33(4):452-60. doi:10.1016/j.echo.2019.11.014.
- Bieber S, Kraechan A, Hellmuth JC, et al. Left and right ventricular dysfunction in patients with COVID-19-associated myocardial injury. *Infection*. 2021;49(3):491-500. doi:10.1007/s15010-020-01572-8.
- Young KA, Krishna H, Jain V, et al. Serial Left and Right Ventricular Strain Analysis in Patients Recovered from COVID-19. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2022;S0894-7317(22)00310-8. doi:10.1016/j.echo.2022.06.007.
- Shirokov NE, Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Osokina NA. Hidden systolic dysfunction of the right ventricle in patients with increased pulmonary vascular resistance 3 months after COVID-19 pneumonia. *Kardiologiya*. 2022;62(3):16-20. (In Russ.) Широков Н.Е., Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Осокина Н.А. Скрытая систолическая дисфункция правого желудочка у пациентов с повышением легочного сосудистого сопротивления через 3 мес после COVID-19-пневмонии. *Кардиология*. 2022;62(3):16-20. doi:10.18087/cardio.2022.3.n1743.
- Li AL, Zhai ZG, Zhai YN, et al. The value of speckle-tracking echocardiography in identifying right heart dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(12):1895-904. doi:10.1007/s10554-018-1423-0.
- Sunbul M, Kepez A, Kivrak T, et al. Right ventricular longitudinal deformation parameters and exercise capacity: prognosis of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Herz*. 2014;39(4):470-5. doi:10.1007/s00059-013-3842-y.
- McGonagle D, O'Donnell JS, Sharif K, et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular coagulopathy in COVID-19 pneumonia. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e437-e445. doi:10.1016/S2665-9913(20)30121-1.

Угнетение сегментарной деформации ПЖ согласно данным STE в течение периода госпитализации и через 3 мес. после перенесенной COVID-19-пневмонии было описано ранее в нескольких отечественных работах [3, 13]. Обнаружено, что функциональный ответ ПЖ на повышенную постнагрузку может быть неодинаковым в разных сегментах его стенок [13]. Впервые согласно нашим данным обнаружено восстановление функции ПЖ преимущественно за счет базальных сегментов свободной стенки ПЖ и МЖП у пациентов с тяжелым поражением легких по данным КТ ОГК; за счет апикальных сегментов — у больных с умеренным/незначительным поражением. Важно указать, что поражение базального уровня ПЖ по данным STE было также обнаружено у пациентов с тяжелым клиническим течением хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (до пандемии COVID-19), что согласуется с нашими данными [14, 15]. Поэтому выявленные изменения могут указывать на легочную внутрисосудистую коагулопатию, обусловленную иммуно-тромбозом [16].

Заключение

Восстановление функции ПЖ при периоде наблюдения в 12 мес. у пациентов как с тяжелым, так и с умеренным/незначительным поражением легких при COVID-19 выявляется с помощью метода STE.

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

Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Сваровская А. В.¹, Шабельский А. О.², Астанин П. А.³, Левшин А. В.²

Цель. Установить факторы риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Материал и методы. Ретроспективно отобраны истории болезни 151 пациента, находившихся на лечении в моноинфекционном госпитале в период с 03.11.2020 по 10.02.2021 с подтвержденным диагнозом COVID-19. Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществлялся путем анализа электронных историй болезни. Сведения включали информацию о возрасте, поле, индексе массы тела, курении, сопутствующей патологии. Результаты лабораторных исследований включали клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование острофазовых белков (С-реактивный белок (СРБ), ферритин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ)), прокальцитонина. Диагноз ХСН был подтвержден наличием признаков и симптомов синдрома, данными эхокардиографии, показателями патологически повышенного уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). В качестве конечной точки исследования принимали риск развития ХСН.

Результаты. Исследуемая выборка пациентов была разделена на две группы в зависимости от наличия ХСН: в 1 группу вошли 46 пациентов с ХСН, во 2 группу 105 пациентов без ХСН. Медиана возраста составила 66,2 [50; 92] лет, преобладали женщины — 91 (60,3%) человек. Лабораторные показатели, такие как уровень СРБ, ЛДГ, прокальцитонин, креатинин, билирубин, статистически значимо различались между собой, а медианные значения были выше в группе пациентов с ХСН. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) продемонстрировало статистически значимые межгрупповые различия: в группе больных с ХСН медиана составила 4,97% vs 3,62% ($p=0,011$) в группе больных без ХСН. Наиболее значимыми предикторами, повышающими риск развития ХСН, являются: возраст ≥ 66 лет (отношение шансов 8,038, $p<0,001$), уровень прокальцитонина, увеличивающий риск развития ХСН у больных в 3,8 раза ($p<0,001$), соотношение $NLR \geq 4,11\%$ ($p=0,010$), тромбоцитопения $\leq 220 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,010$), наличие хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе ($p=0,018$).

Заключение. Установлено, что предикторами риска развития ХСН являются возраст ≥ 66 лет, уровень прокальцитонина $\geq 0,09$ нг/мл, отношение $NLR \geq 4,11\%$, тромбоцитопения $\leq 220 \times 10^9/\text{л}$, наличие ХБП в анамнезе, уровни ЛДГ ≥ 685 Ед/л и креатинина ≥ 102 мкмоль/л, международное нормализованное отношение $\geq 1,19$, интервал QTc на электрокардиограмме $\geq 407,5$ мс, билирубин $\leq 10,7$ мкмоль/л. Важно отметить, что наилучшие значения точности демонстрирует алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наиболее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке).

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, хроническая сердечная недостаточность, прогноз.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за подготовку данной статьи: Терентьевой Н. В., Скляничук О. Н., Бардышевой А. Л., Загородней Ю. А., Флигинских Л. Н., Балюк Н. А., Бардышевой А. Л., Кубаревой Н. В.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск; ²ОГБУЗ Асиновская районная больница, Асино, Томская область; ³ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Сваровская А. В. * — д.м.н., с.н.с. отдела патологии миокарда, ORCID: 0000-0001-7834-2359, Шабельский А. О. — зам. главного врача по организационно-методической работе, ORCID: 0000-0001-6041-3331, Астанин П. А. — аспирант кафедры медицинской кибернетики и информатики, сотрудник (аналитик данных) института цифровой трансформации медицины, м.н.с. лаборатории комплексных проблем оценки риска для здоровья населения и работающих, ORCID: 0000-0002-1854-8686, Левшин А. В. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0002-3855-969X.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
kuznecova-alla@list.ru

АПФ-2 — ангиотензинпревращающий фермент-2, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛЖ — левый желудочек, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 29.07.2022

Рецензия получена 19.09.2022

Принята к публикации 19.11.2022



Для цитирования: Сваровская А. В., Шабельский А. О., Астанин П. А., Левшин А. В. Факторы риска развития хронической сердечной недостаточности у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5169. doi:10.15829/1560-4071-2023-5169. EDN JPBASM

Risk factors for heart failure in patients with COVID-19

Svarovskaya A. V.¹, Shabelsky A. O.², Astanin P. A.³, Levshin A. V.²

Aim. To establish risk factors for heart failure (HF) in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. Medical records of 151 patients treated in an infectious disease hospital from November 3, 2020 to February 2, 2021 with a confirmed diagnosis of COVID-19 were retrospectively selected. The collection of clinical, history and laboratory data were carried out by analyzing electronic medical records. We analyzed information on age, sex, body mass index, smoking, and comorbidities. Following laboratory studies were analyzed: complete blood count, biochemical blood tests, coagulation profile, acute phase proteins

(C-reactive protein (CRP), ferritin, lactate dehydrogenase (LDH)), procalcitonin. The diagnosis of HF was confirmed by clinical performance, echocardiography, and elevated levels of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP). The risk of HF was taken as the endpoint of the study.

Results. The studied sample of patients was divided into two groups depending on HF: the 1st group included 46 patients with HF, the 2nd group — 105 patients without HF. The median age was 66,2 (50-92) years (women, 91 (60,3%)). Laboratory indicators, such as the levels of CRP, LDH, procalcitonin, creatinine, bilirubin, differed significantly from each other, and the median

values were higher in patients with HF. The neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) showed significant intergroup differences: in the group of patients with HF, the median was 4,97% vs 3,62% ($p=0,011$) in the group of patients without HF. There were following most significant predictors increasing the HF risk: age ≥ 66 years (odds ratio, 8,038, $p<0,001$), procalcitonin level, which increases the HF risk in patients by 3,8 times ($p<0,001$), NLR $\geq 4,11\%$ ($p=0,010$), thrombocytopenia $\leq 220 \times 10^9/l$ ($p=0,010$), history of chronic kidney disease (CKD) ($p=0,018$).

Conclusion. The following predictors of HF were established: age ≥ 66 years, procalcitonin $\geq 0,09$ ng/ml, NLR $\geq 4,11\%$, thrombocytopenia $\leq 220 \times 10^9/l$, history of CKD, LDH ≥ 685 U/l and creatinine ≥ 102 $\mu\text{mol/l}$, international normalized ratio $\geq 1,19$, QTc interval $\geq 407,5$ ms, bilirubin $\leq 10,7$ $\mu\text{mol/l}$. It is worth noting that the best accuracy values are demonstrated by the Random Forest algorithm (88,5% on the validation set), but the mathematical model of the neural network turned out to be the most sensitive (90,0% on the validation set).

Keywords: novel coronavirus infection, heart failure, prognosis.

Relationships and Activities: none.

Acknowledgments. The authors are grateful for the preparation of this article: Terentieva N. V., Sklyanchuk O. N., Bardysheva A. L., Zavgorodnya Yu. A., Fligin-skikh L. N., Balyuk N. A., Bardysheva A. L., Kubareva N. V.

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk; ²Asinovskaya District Hospital, Asino, Tomsk region; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Svarovskaya A. V.* ORCID: 0000-0001-7834-2359, Shabelsky A. O. ORCID: 0000-0001-6041-3331, Astanin P. A. ORCID: 0000-0002-1854-8686, Levshin A. V. ORCID: 0000-0002-3855-969X.

*Corresponding author: kuznecova-alla@list.ru

Received: 29.07.2022 **Revision Received:** 19.09.2022 **Accepted:** 19.11.2022

For citation: Svarovskaya A. V., Shabelsky A. O., Astanin P. A., Levshin A. V. Risk factors for heart failure in patients with COVID-19. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5169. doi:10.15829/1560-4071-2023-5169. EDN JPBASM

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием или высоким риском сердечно-сосудистых событий имеют более тяжелое течение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и более высокую смертность.

Что нового?

- Установлены факторы риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с COVID-19. Выполнено ранжирование выявленных факторов риска по значимости в зависимости от величины отношения шансов, предложены четкие количественные границы (бинарные точки) принятия решений для каждого фактора.

Возможный вклад в клиническую практику

- Полученные данные возможно будет использовать для создания доступного и экономичного метода оценки риска развития ХСН у пациентов с COVID-19 с целью эффективной его реализации в реальной клинической практике.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сохраняет лидирующее место среди причин сердечно-сосудистой смертности и является в современном мире эпидемией среди терапевтических заболеваний [1]. Затраты на лечение данной категории больных очень велики за счет большого числа повторных госпитализаций, возрастающей стоимости медикаментозного лечения и высокой вероятности инвалидизации [2].

В период пандемии новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, доказано, что на-

Key messages

What is already known about the subject?

- Patients with established cardiovascular disease or a high risk of cardiovascular events have more severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) and higher mortality.

What might this study add?

- Risk factors for heart failure (HF) in patients with COVID-19 have been established. The identified risk factors were ranked according to their significance depending on the odds ratio. In addition, clear quantitative limits (binary points) of decision making for each factor were proposed.

How might this impact on clinical practice?

- The data obtained can be used to create an accessible and cost-effective method for assessing the HF risk in patients with COVID-19 in clinical practice.

личие ХСН значительно ухудшает прогноз как в период заболевания, так и в период ранней реконвалесценции после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [3].

Появляется все больше данных о повреждении сердца, тромбозе и дисфункции миокарда, которые способствуют повышению сердечно-сосудистого риска и смертности [4]. Английскими и американскими учеными доказано, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2) имеет родство с S-гликопротеинами некоторых коронавирусов, в частности, SARS-CoV-2. АПФ-2 представляет собой мембраносвязанную экзопептидазу, играющую жизненно важную роль в сердечно-сосудистой и иммунной системах. АПФ-2 участвует в работе сердца, а также

способствует развитию артериальной гипертензии и сахарного диабета [5]. Патологический процесс SARS-CoV-2 начинается со связывания spike-белка вируса с АПФ-2, который высоко экспрессируется в сердце и легочной ткани [6, 7]. SARS-CoV-2 в основном поражает эпителиальные клетки альвеол, что приводит к острым респираторным заболеваниям, в частности, к пневмонии, нередко ведущей к острому респираторному дистресс-синдрому. Предполагается, что коронавирус SARS-CoV-2 проникает в клетки через рецептор АПФ-2, в связи с чем нарушение в регуляции ренин-ангиотензиновой системы может привести к тяжелому течению COVID-19 [8]. Пациенты с сопутствующей ХСН, у которых часто встречается неадекватная активация ренин-ангиотензиновой системы, могут быть особенно восприимчивы к осложнениям, связанным с COVID-19.

Среди пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, больные с ХСН представляют собой группу с самым значительным потенциальным риском осложнений из-за высокой распространенности сопутствующих заболеваний, в т.ч. и хронической болезни почек (ХБП) [9].

В настоящее время ни в отечественной, ни в зарубежной литературе нет данных о возможных факторах риска развития сердечной недостаточности у пациентов, госпитализированных с COVID-19, в связи с этим представляется актуальным исследование клинических и биохимических показателей в данной когорте пациентов. Работа является продолжением анализа реальной клинической практики, опубликованной ранее [10].

Цель — установить факторы риска развития ХСН у пациентов с COVID-19.

Материал и методы

Исследование было ретроспективным, неинтервенционным, основанным на данных электронных историй болезни в период с ноября 2020г по февраль 2021г. Критерии включения: пациенты с подтвержденным диагнозом COVID-19 путем обнаружения нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 в мазках из зева методом полимеразной цепной реакции и госпитализированные в стационар. Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, возраст моложе 18 лет, пациенты с острыми формами ишемической болезни сердца, декомпенсированная ХСН на момент госпитализации в стационар. Пациенты получали терапию в соответствии с действующими на тот момент "Временными методическими рекомендациями. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)", версия 9 (26.10.2020г). В исследование включен 151 пациент. Сбор клинико-анамнестических и лабораторных данных осуществляли путем анализа электронных

историй болезни. Собираемые сведения включали информацию о возрасте, поле, индексе массы тела, курении. Оценивали наличие сопутствующей патологии: ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, ХСН, ХБП, перенесенный инфаркт миокарда, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты лабораторных исследований включали: клинический и биохимический анализ крови, коагулограмму, исследование острофазовых белков (С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ)), прокальцитонина. Диагноз ХСН подтверждали наличием признаков и симптомов, показателями патологически повышенного уровня N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и данными эхокардиографии. Обследование пациентов и подтверждение функционального класса ХСН проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России 2020г [11].

При проведении эхокардиографии оценивали следующие структурно-функциональные показатели миокарда: фракция выброса (ФВ, %) левого желудочка (ЛЖ), размер правого желудочка (мм), продольный размер правого (мм) и левого предсердия (мм), толщина межжелудочковой перегородки (мм) и задней стенки (мм) ЛЖ, конечно-систолический (мм) и конечно-диастолический (мм) размер ЛЖ, объемные показатели ЛЖ — конечно-диастолический (мл) и конечно-систолический (мл) объемы. Масса миокарда ЛЖ (г), индекс массы миокарда ЛЖ (г/м²), относительная толщина стенки ЛЖ (мм) рассчитывались по общепринятым формулам. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому кровотоку.

В ходе исследования пациентов разделили на две группы в зависимости от наличия в анамнезе ХСН: 1 группа — 46 пациентов с ХСН, 2 группа — 105 пациентов без ХСН.

В качестве конечной точки исследования принимали риск развития ХСН. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании и дальнейшее проспективное наблюдение, дающее право на обезличенную обработку данных.

Этические аспекты. Внесение пациентов в базу данных проводили в обезличенном виде. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом (Выписка из протокола заседания № 204 от 18.11.2020г).

Статистическая обработка включала проведение оценки нормальности распределения количественных данных. Все статистические операции проводили с использованием программно-прикладного пакета SPSS 23. Для оценки нормальности распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилка. В связи с тем, что прак-

Таблица 1

Исходная клиничко-anamнестическая характеристика обследованных

Показатель	1 группа (с ХСН), n=46	2 группа (без ХСН), n=105	P
Пол (мужской/женский), n (%)	18 (39,1)/28 (60,9)	42 (40)/63 (60)	0,920
Возраст, лет	72,0 [66,8; 81,3]	62,0 [57,0; 68,0]	<0,001
ИМТ, кг/м ²	29,3 [27,0; 32,9]	30,1 [26,9; 35,6]	0,588
Ожирение, n (%)	22 (47,8)	53 (50,5)	0,764
Сахарный диабет, n (%)	16 (34,8)	31 (29,5)	0,521
АГ, n (%)	43 (93,5)	78 (74,3)	<0,001
Онкологические заболевания в анамнезе, n (%)	4 (8,7)	6 (5,7)	0,494
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (34,8)	0 (0)	<0,001
Фибрилляция предсердий, n (%)	22 (47,8)	1 (1,0)	<0,001
Хронические неспецифические заболевания легких, n (%)	2 (4,3)	4 (3,8)	1,000
Бронхиальная астма, n (%)	4 (8,7)	4 (3,8)	0,247
ОНМК, n (%)	6 (13)	8 (7,6)	0,290
Язвенная болезнь желудка и ДПК, n (%)	6 (13)	5 (4,8)	0,091
Табакокурение, n (%)	4 (8,7)	16 (15,2)	0,434
Хроническая болезнь почек, n (%)	34 (73,9)	56 (53,3)	0,020
Анемия, n (%)	13 (28,3)	25 (23,8)	0,562
Количество сопутствующих заболеваний	4 [3; 5]	2 [1; 3]	<0,001
Сатурация, %	96,0 [93,0; 97,0]	96,0 [93,0; 97,0]	0,721

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДПК — двенадцатиперстная кишка, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, Me [Q₁; Q₃] — медиана и интерквартильный размах, p — уровень значимости.

тически все количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, для их описания применяли медиану и интерквартильный размах (Me [Q₁; Q₃]). Оценку различий между количественными показателями производили с использованием критерия Манна-Уитни. Описание бинарных показателей производили путём расчёта долей (%). Для оценки различий и взаимосвязи между бинарными показателями осуществляли построение таблиц сопряженности с их последующим анализом с использованием точного критерия Фишера. Для поиска взаимосвязей между переменными применяли корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при уровне значимости $p < 0,050$.

На основе результатов предшествующих статистических оценок отобрали не коррелирующие клиничко-лабораторные показатели, предположительно определяющие риск развития ХСН. Для данных показателей осуществляли оценку отношений шансов с определением доверительных интервалов (95%). С использованием основных библиотек языка программирования Python (Sklearn, Imblearn, Pandas) выполняли построение бинарных классификаторов на основе следующих алгоритмов машинного обучения: логистическая регрессия, нейронная сеть и ансамбль решающих деревьев (Random Forest). Путём рандомизированного отбора исследуемую выборку пациентов разделили на две группы. В первую группу

(обучающая выборка) вошли 90 человек — для обучения моделей использовали значения показателей пациентов только из данной группы. Остальные пациенты (n=61) вошли во вторую группу (тестовая выборка) для валидации алгоритма и подтверждения его применимости в клинической практике. Оценку работы моделей производили с использованием таких метрик, как точность, чувствительность и специфичность. Дополнительно осуществляли построение ROC-кривых с последующим определением площади (AUC) под ними. При количественном соответствии значений метрик модели для обучающей и тестовой выборок предполагали, что модель бинарной классификации является валидной и может быть использована для дальнейшего изучения с последующим внедрением в клиническую практику.

Результаты

Клиничко-демографическая характеристика представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 66,2 [50; 92] лет.

Из рекомендуемых лекарственных препаратов практически всем назначали антибиотики (в 94,7% случаев), из них наиболее часто цефалоспорины — 63,9%, а также противовирусные препараты — 87,4% (фавипиравир — у 86,1% больных и комбинированный препарат лопинавир + ритонавир — 13,9%). Кроме того, наиболее часто назначавшейся группой лекарственных препаратов были антикоагулянты — 84,1% (нефракционированный гепарин — 47%, эно-

Таблица 3

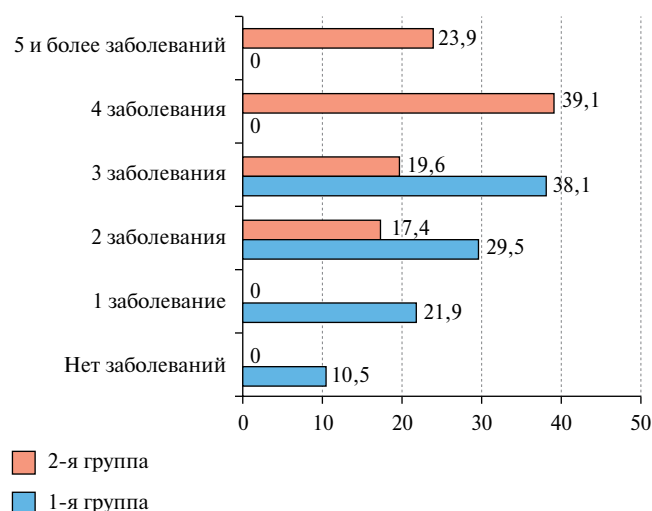


Рис. 1. Количество сопутствующих заболеваний у пациентов.

Оценка отношения шансов

№	Параметр	Отношение шансов [95% ДИ]	P
x ₁	Возраст ≥66 лет	8,038 [3,405; 18,98]	<0,001
x ₂	Тромбоциты ≤220×10 ⁹ /л	2,528 [1,241; 5,147]	0,010
x ₃	NLR ≥4,11%	2,550 [1,233; 5,274]	0,010
x ₄	МНО ≥1,19	2,362 [1,143; 4,881]	0,019
x ₅	Прокальцитонин ≥0,09 нг/мл	3,778 [1,761; 8,104]	<0,001
x ₆	СРБ ≥48,7 г/л	1,923 [1,018; 3,882]	0,044
x ₇	Креатинин ≥102 мкмоль/л	2,227 [1,086; 4,565]	0,027
x ₈	Билирубин ≤10,7 мкмоль/л	2,063 [1,006; 4,227]	0,046
x ₉	ЛДГ ≥685 Ед/л	2,314 [1,128; 4,746]	0,021
x ₁₀	QTc ≥407,5 мс	2,218 [1,095; 4,493]	0,026
x ₁₁	Наличие ХБП в анамнезе	2,479 [1,158; 5,310]	0,018

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНО — международное нормализованное отношение, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Сравнительная характеристика лабораторных показателей в группах пациентов в зависимости от наличия ХСН

Показатель	1 группа (с наличием ХСН), n=46	2 группа (без ХСН), n=105	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,85 [6,15; 12,4]	8,10 [6,50; 10,4]	0,462
Гемоглобин, г/л	132 [121; 143]	132 [124; 142]	0,852
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	198 [173; 243]	249 [193; 309]	0,003
NLR, %	4,97 [2,70; 8,40]	3,62 [2,26; 5,92]	0,011
СОЭ, мм/ч	24,0 [11,5; 43,0]	31,0 [16,5; 46,0]	0,130
АСТ, ед/л	32,5 [24,0; 46,0]	33,0 [24,0; 43,0]	0,985
АЛТ, ед/л	32,0 [21,0; 52,3]	33,0 [23,0; 46,0]	0,714
Креатинин, мкмоль/л	110 [91,3; 135]	101 [92,0; 117]	0,017
Билирубин, мкмоль/л	12,8 [8,73; 17,4]	10,3 [7,80; 13,0]	0,019
ЛДГ, Ед/л	731 [657; 807]	678 [584; 762]	0,039
СРБ, г/л	51,3 [25,0; 73,0]	42,0 [23,5; 61,0]	0,036
NT-proBNP, пг/мл	1395 [940; 1709]	78,5 [32; 125]	<0,001
АЧТВ, сек	30,0 [27,0; 33,0]	30,0 [27,0; 33,0]	0,543
МНО	1,26 [1,16; 1,50]	1,17 [1,09; 1,29]	0,017
Прокальцитонин, нг/мл	0,22 [0,06; 0,81]	0,08 [0,04; 0,16]	<0,001

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МНО — международное нормализованное отношение, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NLR — нейтрофильно-лимфоцитарное отношение, NT-proBNP — натрийуретический пептид, Me [Q₁; Q₃] — медиана и интерквартильный размах, p — уровень значимости.

ксапарин натрия — 37,1%). В дальнейшем пациентов перевели на пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан). Глюкокортикоиды применяли в 69,4% случаев, из них метилпреднизолон — 46,3%, дексаметазон — 23,1%. Статистически значимых различий по частоте назначения лекарственных препаратов не выявлено.

В 1 группе больных отмечалось достоверно более выраженное изменение эхокардиографических показателей, отражающих функцию ЛЖ. Так, ФВ ЛЖ была статистически значимо ниже по сравнению с больными без ХСН, а показатели конечно-диасто-

лического и конечно-систолического объемов выше в этой же группе. Диастолическая дисфункция выявлена у всех пациентов с ХСН.

Значимые различия были выявлены по количеству сопутствующих заболеваний: в 1 группе среднее количество составляло 4 [3; 5] по сравнению со 2 группой, где количество заболеваний было в 2 раза меньше (p<0,001). Сопутствующие заболевания регистрировали у большинства пациентов во 2 группе (89,5%) и у всех пациентов в 1. Так, во 2 группе более половины пациентов имели ≥4 сопутствующих заболеваний, в то время как в группе больных без ХСН

Таблица 4

Сравнительная характеристика бинарных классификаторов

№	Алгоритм машинного обучения	Точность, %/Чувствительность, %/Специфичность, %	
		Обучающая выборка	Валидационная выборка
1	Логистическая регрессия	76,2/76,2/76,2	78,7/83,7/66,7
2	Ансамбль Random Forest	87,3/85,1/89,8	88,5/80,0/92,7
3	Нейронная сеть	78,6/92,9/71,4	82,0/90,0/80,4

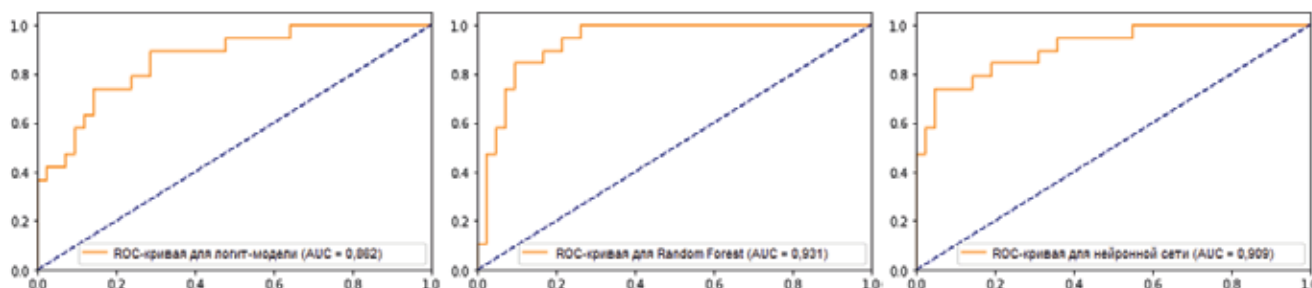


Рис. 2. ROC-кривые для моделей логистической регрессии, Random Forest и нейронной сети (слева направо).

ни у одного пациента не было зарегистрировано >3 заболеваний (рис. 1).

По результатам лабораторных исследований установили признаки выраженной системной воспалительной реакции: значительное повышение СРБ, ЛДГ прокальцитонина на фоне тромбоцитопении. Также обращало на себя внимание повышение уровня билирубина ($p=0,019$) и креатинина ($p=0,017$) (табл. 2).

При оценке отношений рисков для показателей, статистически значимо различающихся между двумя группами, установили, что наиболее значимыми предикторами, повышающими риск развития ХСН, являются возраст ≥ 66 лет (отношение шансов 8,038; 95% доверительный интервал 3,405–18,98; $p<0,001$), уровень прокальцитонина $\geq 0,09$ нг/мл, увеличивающий риск развития ХСН у больных в 3,8 раз ($p<0,001$), нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) $\geq 4,11\%$, тромбоцитопения ($\leq 220 \times 10^9/\text{л}$), наличие ХБП в анамнезе. Остальные факторы представлены в таблице 3.

Несмотря на статистическую значимость рассмотренных факторов, для наиболее эффективной оценки риска развития ХСН у пациентов требовался их интегральный учёт с использованием математических моделей.

С использованием основных библиотек языка программирования Python (Sklarn, Imblearn, Pandas) осуществляли построение бинарных классификаторов на основе следующих алгоритмов машинного обучения: логистическая регрессия, нейронная сеть и ансамбль решающих деревьев (Random Forest).

Логистический регрессионный анализ как метод математического моделирования позволяет не только определить предикторы событий, но и построить прогностическую модель, учитывающую несколько параметров. Учитывая то, что в одну прогностическую модель нельзя включать признаки, между которыми имеется статистическая связь, прежде чем создавать математическую модель, включающую более одного предиктора, провели проверку прогностических признаков на коллинеарность — выявили корреляции и ассоциации между признаками.

Корреляционный анализ показал, что наличие ХСН коррелирует с уровнем NT-proBNP ($r=0,6$; $p=0,04$) и с ФВ ЛЖ ($r=0,7$; $p=0,002$), поэтому их нельзя объединить в одну модель.

Алгоритм оценки риска развития ХСН с использованием модели логистической регрессии включал несколько этапов. Определяли y — значение логистической функции с использованием формулы:

$$y = -0,316 + 0,939 \cdot \frac{x_1 - 66,205}{9,3668} - 0,625 \cdot \frac{x_2 - 238,10}{85,247} - 0,248 \cdot \frac{x_3 - 5,1358}{4,5609} + 0,738 \cdot \frac{x_4 - 1,2961}{0,3968} + 0,544 \cdot \frac{x_5 - 0,3716}{1,2113} + 0,357 \cdot \frac{x_6 - 44,619}{24,745} + 0,050 \cdot \frac{x_7 - 113,25}{53,178} + 1,119 \cdot \frac{x_8 - 14,767}{27,290} + 0,134 \cdot \frac{x_9 - 681,41}{120,92} + 0,725 \cdot \frac{x_{10} - 408,89}{36,217} + 0,412 \cdot x_{11},$$

где $(-0,316)$ — константа;

0,936; 0,625; 0,248; 0,738; 0,544; 0,357; 0,050; 1,119; 0,134; 0,725; 0,412 — весовые коэффициенты соответствующих показателей;

66,205; 9,3668; 238,10; 85,247; 5,1358; 4,5609; 1,2961; 0,3968; 0,3716; 1,2113; 44,619; 24,745; 113,25; 53,178; 14,767; 27,290; 681,41; 120,92; 408,89; 36,217 — стандартизованные значения количественных показателей.

При наличии ХБП значение переменной x_{11} составляет 0,8233. При отсутствии ХБП x_{11} — -1,2147. Полученное по предыдущей формуле значение использовали для расчёта вероятности риска развития ХСН у пациента по следующей формуле:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-y}}$$

При пороговом значении P , равном 0,5, модель логистической регрессии показала хорошие результаты классификации, о чём свидетельствует высокое значение точности (78,7% на валидационной выборке).

Модели прогнозирования риска развития ХСН с использованием алгоритмов Random Forest и нейронной сети являются более сложными, в связи с чем их ручная пошаговая реализация в статье не представлена. Реализация станет возможна с использованием специализированного программного модуля, разработка которого активно ведётся в настоящий момент. Тем не менее данные модели были апробированы на исследуемой выборке пациентов. Нами были получены хорошие результаты классификации, о чём свидетельствуют значения метрик, рассчитанные для обучающей и валидационной (тестовой) выборок (табл. 4).

Близость значений метрик указывала на отсутствие выраженного переобучения классификаторов и на возможность их применения в клинической практике благодаря репрезентативности и воспроизводимости результатов. Важно отметить, что наилучшие значения точности продемонстрировал алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наиболее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке).

Хорошее качество бинарной классификации подтверждали результаты ROC-анализа (рис. 2). Для моделей логистической регрессии, Random Forest и нейронной сети AUC составила 0,862, 0,931 и 0,909, соответственно (при оценке работы на валидационной выборке). Близость AUC к единице указывала на высокое качество работы данных классификаторов.

Обсуждение

Взаимосвязь между сердечно-сосудистыми заболеваниями и инфекцией SARS-CoV-2 мало изучена, и механизмы, лежащие в основе этого взаимодей-

ствия, остаются неясными. Предполагается, что имеет место двунаправленное влияние между сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и более тяжелыми проявлениями COVID-19 [10].

Нами были проанализированы независимые факторы риска, влияющие на частоту развития ХСН. Результаты показали, что наиболее важными прогностическими факторами являются возраст, уровень прокальцитонина и NLR.

Средний возраст включенных пациентов составил 66 лет (межквартильный интервал 50-92 лет), что было аналогично данным, полученным в других исследованиях [11, 12]. Эти данные подтверждают результаты исследований, которые показывают, что возраст является одним из наиболее важных предикторов заболеваемости и смертности. Предполагается, что возрастные изменения иммунологических функций и выработки цитокинов типа 2, по-видимому, приводят к дефициту контроля репликации SARS-CoV-2 и провоспалительным реакциям [13].

Не менее важным биомаркером воспаления при COVID-19-ассоциированной пневмонии является прокальцитонин. По современным данным, прокальцитонин — это белок, состоящий из 116 аминокислот и имеющий молекулярную массу 14,5 кДа. У здорового человека прокальцитонин и кальцитонин обнаруживаются преимущественно в С-клетках щитовидной железы, где в физиологических условиях и происходит их биологический синтез под влиянием кальций-зависимых факторов. В норме синтез прокальцитонина начинается после транскрипции и активации специального гена в С-клетках щитовидной железы. При тяжелой системной инфекции в ответ на воздействие эндотоксинов и определенных бактериальных провоспалительных цитокинов прокальцитонин продуцируется тканями вне щитовидной железы [14]. Кроме того, показано, что лабораторным признаком тромбовоспаления и острого респираторного дистресс-синдрома может быть повышение уровня прокальцитонина. В диагностике и прогнозе течения COVID-19 и ее осложнений имеет значение уровень прокальцитонина. Согласно литературным данным, при концентрации прокальцитонина $<0,5$ мкг/л это низкий риск бактериальной коинфекции и неблагоприятного исхода, а уровень $>0,5$ мкг/л — пациенты с высоким риском, и вероятна бактериальная коинфекция [15].

В нашей работе продемонстрировано, что уровень прокальцитонина $>0,09$ нг/мл, увеличивает риск развития ХСН в 3,8 раз. Это согласуется с данными других исследователей, которые показали, что среди 123 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией повышение концентрации прокальцитонина отмечалось в 49,5% случаев. Этими же авторами доказана прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем прокальцитонина крови и показате-

лями относительной ширины распределения эритроцитов ($r=0,359$; $p<0,05$; $r=0,389$; $p<0,05$) и средним объемом тромбоцитов ($r=0,342$; $p<0,05$) [16]. Очевидно, что анализ на прокальцитонин при поступлении в стационар является дополнительной информацией для ранней оценки риска и исключения бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19.

Анализ литературных данных показал, что динамическое нарастание NLR в периферической крови может служить предиктором неблагоприятного прогноза, в частности летального исхода у пациентов, страдающих дилатационной кардиомиопатией. Для большей части пациентов были характерны лимфоцитопения и повышенное NLR, что свидетельствует о значимом угнетении иммунного ответа [17].

Согласно литературным данным, характерными лабораторными признаками COVID-19 являются лимфопения, повышение уровня D-димера, высокочувствительного СРБ и других маркеров воспаления, снижение уровня альбумина, а также различные отклонения показателей функции почек (повышение уровня креатинина, снижение клиренса креатинина) и функции печени (повышение уровней аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, ЛДГ) [18], что соотносится с полученными нами результатами.

Так, содержание высокочувствительного СРБ, отражающего активность воспалительного процесса, было значительно повышено у пациентов в группе с ХСН. Также в этой группе установлено повышение прокальцитонина, что свидетельствует о характерной для данного заболевания активации процессов тромбообразования. NLR было подтверждено как потенциальный предиктор неблагоприятного течения COVID-19. Точная взаимосвязь этой корреляции остается пока неясной.

Обнаруженная нами у ряда пациентов дисфункция почек, которую оценивали по уровню креатинина в сыворотке крови и СКФ, может быть обусловлена повреждением клеток почек вирусом SARS-CoV-2, нарушением баланса в ренин-ангиотензиновой системе, активацией воспалительных процессов, свертыванием крови, повреждением эндотелия почечных сосудов, гемодинамической нестабильностью, гипоксемией, окислительным стрессом и снижением уровня вазодилататоров [19].

Выявленные в нашем исследовании у пациентов с COVID-19 изменения уровня общего билирубина, активности ЛДГ, обусловлены высоким тропизмом вируса SARS-CoV-2 к гепатоцитам [20]. Механизмы поражения печени при COVID-19 разнообразны и включают непосредственное повреждение гепатоцитов вирусом SARS-CoV-2, иммунный дисбаланс, обусловленный цитокиновым "штормом", развитие гипоксии и нарушение микроциркуляции [21]. Кроме того, дисфункция печени может быть связана с микроангиопатией и микротромбозами в печеночных сосудах [22].

Согласно данным Boraschi P, et al. (2021) показано, что поражение печени при COVID-19, сопровождающееся повышенными уровнями ферментов и билирубина, в большинстве случаев проявляется легкими и преходящими клиническими симптомами [23].

Установлена тесная взаимосвязь концентрации D-димера с риском развития ХСН. Согласно литературным данным высокие уровни D-димера связаны с 28-дневной смертностью у пациентов с инфекцией или сепсисом, выявленных в отделении неотложной помощи [24].

Механизмы, включающие в себя системные провоспалительные цитокиновые ответы, которые являются медиаторами атеросклероза, непосредственно способствуют разрыву бляшки посредством локального воспаления, индукции прокоагулянтных факторов и гемодинамических изменений, которые predisполагают к ишемии и тромбозу [25].

Чтобы учесть возможные взаимодействия между клиническими, анамнестическими, лабораторными факторами риска тяжести COVID-19, была предпринята попытка оценить риск развития ХСН у пациентов с COVID-19 с использованием алгоритма машинного обучения. Хотя модель использовала ограниченный размер выборки, результаты ясно показали, что прогностические переменные, такие как возраст, уровень прокальцитонина, отношение $NLR \geq 4,11\%$, тромбоцитопения ($\leq 220 \times 10^9/\text{л}$), наличие ХБП в анамнезе являются предикторами развития ХСН.

Было предложено несколько прогностических моделей для прогнозирования развития ХСН, и целью настоящего исследования было выявление пациентов, у которых данное осложнение может развиваться. Была создана модель машинного обучения, включающая демографические, клинические и лабораторные переменные. Важно отметить, что наилучшие значения точности демонстрирует алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наиболее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке).

Ограничения исследования. Данное исследование одноцентровое, носит ретроспективный характер. Кроме того, имеет гендерные различия (преобладают женщины) и небольшой объем выборки.

Заключение

Установлено, что предикторами риска развития ХСН являются возраст ≥ 66 лет, уровень прокальцитонина $\geq 0,09$ нг/мл, отношение $NLR \geq 4,11\%$, тромбоцитопения $\leq 220 \times 10^9/\text{л}$, наличие ХБП в анамнезе, уровни ЛДГ ≥ 685 Ед/л, международное нормализованное отношение $\geq 1,19$, креатинина ≥ 102 мкмоль/л, интервал QTc на электрокардиограмме $\geq 407,5$ мс, билирубин $\leq 10,7$ мкмоль/л. Важно отметить, что наилучшие значения точности демонстрирует алгоритм Random Forest (88,5% на валидационной выборке), однако наибо-

лее чувствительной оказалась математическая модель нейронной сети (90,0% на валидационной выборке). Предполагается, что полученные данные возможно будет использовать для создания доступного и экономичного метода оценки риска развития ХСН у пациентов с COVID-19 с целью эффективной его реализации в реальной клинической практике.

Литература/References

- Vaisberg AR, Fomin IV, Polyakov DS, et al. Contribution of the COVID-19 pandemic to the prognosis of patients with class III-IV heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4842. (In Russ.) Вайсберг А.Р., Фомин И.В., Поляков Д.С. и др. Влияние пандемии COVID-19 на прогноз пациентов с хронической сердечной недостаточностью III-IV функционального класса. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4842. doi:10.15829/1560-4071-2022-4842.
- Teplakov AT, Bolotskaya LA, Vdovina TV, et al. Clinical and immunomodulatory effects of polyoxonium for the correction of secondary immunodeficiency in patients with coronary heart disease associated with type 2 diabetes. *Immunology*. 2008;29(1):44-51. (In Russ.) Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Вдовина Т.В. и др. Клинические и иммуномодулирующие влияния полиоксидония для коррекции вторичного иммунодефицита у больных ишемической болезнью сердца, ассоциированной с сахарным диабетом типа 2. *Иммунология*. 2008;29(1):44-51.
- 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.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5:802-10. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000;87(5):E1-9. doi:10.1161/01.res.87.5.e1.
- Ou X, Liu Y, Lei X, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1):1620. doi:10.1038/s41467-020-15562-9.
- Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260-3. doi:10.1126/science.abb2507.
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9. doi:10.1056/NEJMs2005760.
- Prabhakaran D, Singh K, Kondal D, et al. Cardiovascular Risk Factors and Clinical Outcomes among Patients Hospitalized with COVID-19: Findings from the World Heart Federation COVID-19 Study. *Global Heart*. 2022;17(1):40. doi:10.5334/gh.1128.
- Svarovskaya AV, Shabelsky AO, Levshin AV. Charlson comorbidity index in predicting deaths in COVID-19 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(3):4711. (In Russ.) Сваровская А.В., Шабельский А.О., Левшин А.В. Индекс коморбидности Чарлсона в прогнозировании летальных исходов у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(3):4711. doi:10.15829/1560-4071-2022-4711.
- Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. doi:10.1136/bmj.m1966.
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi:10.1136/bmj.m1091.
- Mehra MR, Ruschitzka F. COVID-19 illness and heart failure: a missing link? *JACC Heart Fail*. 2020;8:512-4. doi:10.1016/j.jchf.2020.03.004.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323:2052-9. doi:10.1001/jama.2020.6775.
- Stulova MV, Kudryasheva IA, Polunina OS, et al. Comparative clinical and laboratory analysis of COVID-19 associated pneumonia with community-acquired pneumonia of bacterial etiology. *Modern Problems of Science and Education*. 2020;3. (In Russ.) Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С. и др. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией бактериальной этиологии. *Современные проблемы науки и образования*. 2020;3. doi:10.17513/spno.29905.
- Murkamilo IT, Aitbaev KA, Fomin VV. Functional state of the kidneys, levels of D-dimer and blood procalcitonin in COVID-19. *Clinical Nephrology*. 2020;4:43-50. (In Russ.) Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. и др. Функциональное состояние почек, уровни Д-димера и прокальцитонина крови при COVID-19. *Клиническая нефрология*. 2020;4:43-50. doi:10.18565/nephrology.2020.4.43-50.
- Bakhchoyan MR, Kosmacheva ED, Slavinsky AA. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of adverse in patients with heart failure of noncoronary etiology. *Clinical practice*. 2017;3:48-53. (In Russ.) Бахчоян М.Р., Космачева Е.Д., Славинский А.А. Индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам как предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью некоронарогенной этиологии. *Клиническая практика*. 2017;3:48-53.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Mohamadi Yarijani Z, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2021;142:111966. doi:10.1016/j.biopha.2021.111966.
- Xu L, Liu J, Lu M, et al. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver International*. 2020;40(5):998-1004. doi:10.1111/liv.14435.
- Nardo AD, Schneeweiss-Gleixner M, Bakail M, et al. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver International*. 2021;41(1):20-32. doi:10.1111/liv.14730.
- McConnell MJ, Kawaguchi N, Kondo R, et al. Liver injury in COVID-19 and IL-6 trans-signaling-induced endotheliopathy. *Journal of Hepatology*. 2021;75(3):647-58. doi:10.1016/j.jhep.2021.04.050.
- Boraschi P, Giugliano L, Mercogliano G, et al. Abdominal and gastrointestinal manifestations in COVID-19 patients: Is imaging useful? *World Journal of Gastroenterology*. 2021;27(26):4143-59. doi:10.3748/wjg.v27.i26.4143.
- Rodelo JR, De la Rosa G, Valencia ML, et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis. *Am J Emerg Med*. 2012;30:1991-9.
- Davidson JA, Warren-Gash C. Cardiovascular complications of acute respiratory infections: current research and future directions. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2019;17:939-42.

Благодарности. Авторы выражают благодарность за подготовку данной статьи: Терентьевой Н.В., Склянчук О.Н., Бардышевой А.Л., Завгородней Ю.А., Флигинских Л.Н., Балюк Н.А., Кубаревой Н.В.

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

Динамика изменения размеров корня аорты после одномоментной коррекции стенозированного аортального клапана и аневризмы восходящей аорты

Панфилов Д. С.¹, Базарбекова Б. А.¹, Панфилова Н. О.², Саушкин В. В.¹, Сондуев Э. Л.¹, Сазонова С. И.¹, Козлов Б. Н.¹

Вопрос хирургического вмешательства на корне аорты (КоАо) в ходе одномоментного протезирования тубулярной части восходящего отдела аорты с имплантацией протеза аортального клапана (АК) у пациентов с аневризмой восходящей аорты (АВА) и стенозом АК до сих пор остается дискуссионным.

Цель. Проанализировать динамику изменения размеров сохраненного КоАо после одномоментного протезирования АК и восходящей аорты.

Материал и методы. В ретроспективное исследование было включено 102 пациента, которым с декабря 2012 по май 2022гг было выполнено одномоментное протезирование АК и восходящего отдела аорты с резекцией дуги аорты по типу "полудуги". Пациенты были разделены на 2 группы на основании морфологии АК: 1 группа — пациенты с двустворчатым АК (ДАК) и АВА (n=75), 2 группа — пациенты с трехстворчатым АК (ТАК) и АВА (n=27). В зависимости от наличия дилатации КоАо (максимальный диаметр (d) >40 мм) каждая из групп была стратифицирована еще на 2 подгруппы: пациенты без дилатации КоАо (d≤40 мм) и с его дилатацией (d>40 мм). Динамику размеров КоАо оценивали по данным компьютерной томографической ангиографии.

Результаты. Средний период наблюдения за пациентами составил 36,2±14,6 мес. Выживаемость пациентов групп ДАК+АВА и ТАК+АВА составила 96% и 100%, соответственно (p=0,380). Свобода от реоперации на КоАо составила 100% в обеих группах исследования. У пациентов с дилатированным и недилатированным КоАо группы ДАК+АВА отмечалось увеличение размеров КоАо со скоростью 0,65±0,51 мм/год и 0,32±0,27 мм/год, соответственно. У пациентов группы ТАК+АВА наблюдалась регрессия размеров дилатированного и недилатированного КоАо: 0,93±0,48 мм/год и 0,56±0,43 мм/год, соответственно.

Заключение. У пациентов с АВА в сочетании со стенотическим поражением ДАК после одномоментного хирургического вмешательства наблюдается слабоотрицательная динамика недилатированного и дилатированного КоАо в среднесрочном периоде наблюдения. У пациентов с АВА и ТАК в сроки до 3 лет отмечается инволютивная картина в отношении размеров КоАо.

Ключевые слова: восходящая аорта, аневризма аорты, корень аорты, двустворчатый аортальный клапан, трехстворчатый аортальный клапан.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00160, <https://rscf.ru/project/21-15-00160>.

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ГБУЗ Новокузнецкая городская клиническая больница № 29 им. А. А. Луцка, Новокузнецк, Россия.

Панфилов Д. С.* — д.м.н., с.н.с. ОССХ, ORCID: 0000-0003-2201-350X, Базарбекова Б. А. — аспирант ОССХ, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-7896-4446, Панфилова Н. О. — к.м.н., врач-рентгенолог, ORCID: 0000-0001-7197-7212, Саушкин В. В. — к.м.н., врач-радиолог в лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5564-3802, Сондуев Э. Л. — врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-0835-022X, Сазонова С. И. — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-2799-3260, Козлов Б. Н. — д.м.н., в.н.с. ОССХ, руководитель отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
pand2006@yandex.ru

АВА — аневризма восходящего отдела аорты, АК — аортальный клапан, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, КоАо — корень аорты, ТАК — компьютерно-томографическая ангиография, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан.

Рукопись получена 22.08.2022

Рецензия получена 29.08.2022

Принята к публикации 24.10.2022



Для цитирования: Панфилов Д. С., Базарбекова Б. А., Панфилова Н. О., Саушкин В. В., Сондуев Э. Л., Сазонова С. И., Козлов Б. Н. Динамика изменения размеров корня аорты после одномоментной коррекции стенозированного аортального клапана и аневризмы восходящей аорты. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5198. doi:10.15829/1560-4071-2023-5198. EDN IXVXRW

Changes in aortic root dimensions after ascending aortic repair with concomitant aortic valve replacement

Panfilov D. S.¹, Bazarbekova B. A.¹, Panfilova N. O.², Saushkin V. V.¹, Sonduev E. L.¹, Sazonova S. I.¹, Kozlov B. N.¹

The issue of ascending aortic repair with concomitant aortic valve replacement in patients with ascending aortic aneurysm (AscAA) and aortic valve stenosis is still debatable.

Aim. To analyze the dimension changes of the preserved aortic root after simultaneous ascending aorta repair and aortic valve replacement.

Material and methods. This retrospective study included 102 patients who, from December 2012 to May 2022, underwent simultaneous aortic valve replacement and ascending aorta repair with hemiarch replacement. Patients were divided into 2 following groups based on the aortic valve morphology: group 1 — patients with bicuspid aortic valve (BAV) and AscAA (n=75), group 2 — patients with tricuspid aortic valve (TAV) and AscAA (n=27). Depending on the presence of aortic root dilatation (maximum diameter (d) >40 mm), each of the groups was additionally stratified into 2 more subgroups as follows: patients without aortic root dilatation (d≤40 mm) and patients with its dilatation (d>40 mm). The dynamics of the aortic root diameter was assessed by computed tomography angiography.

Results. The mean follow-up period for patients was 36,2±14,6 months. Survival rate in the BAV+AscAA and TAV+AscAA groups was 96% and 100%, respectively (p=0,380). Freedom from aortic root resurgery was 100% in both study groups. In patients with dilated and non-dilated aortic root of the BAV+AscAA group, an increase in aortic root dimension was noted at a rate of 0,65±0,51 mm/year and 0,32±0,27 mm/year, respectively. In patients of the TAV+AscAA group, a regression in dilated and non-dilated aortic root diameter was observed as follows: 0,93±0,48 mm/year and 0,56±0,43 mm/year, respectively.

Conclusion. In patients with AscAA in combination with BAV stenosis after a single-step surgical intervention, a weak negative dynamics of non-dilated and dilated aortic root is observed in the mid-term follow-up period. In patients with AscAA and TAV, there is involutive alterations of the aortic root dimension during 3-year follow-up.

Keywords: ascending aorta, aortic aneurysm, aortic root, bicuspid aortic valve, tricuspid aortic valve.

Relationships and Activities. The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation № 21-15-00160, <https://rscf.ru/project/21-15-00160>.

*Corresponding author:
pand2006@yandex.ru

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk;
²A.A. Lutsik Novokuznetsk City Clinical Hospital № 29, Novokuznetsk, Russia.

Panfilov D.S.* ORCID: 0000-0003-2201-350X, Bazarbekova B.A. ORCID: 0000-0002-7896-4446, Panfilova N.O. ORCID: 0000-0001-7197-7212, Saushkin V.V. ORCID: 0000-0001-5564-3802, Sonduev E.L. ORCID: 0000-0002-0835-022X, Sazonova S.I. ORCID: 0000-0003-2799-3260, Kozlov B.N. ORCID: 0000-0002-0217-7737.

Received: 22.08.2022 **Revision Received:** 29.08.2022 **Accepted:** 24.10.2022

For citation: Panfilov D.S., Bazarbekova B.A., Panfilova N.O., Saushkin V.V., Sonduev E.L., Sazonova S.I., Kozlov B.N. Changes in aortic root dimensions after ascending aortic repair with concomitant aortic valve replacement. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5198. doi:10.15829/1560-4071-2023-5198. EDN IXVXRW

Аневризма восходящей аорты (АВА) нередко сочетается с патологией аортального клапана (АК), что, в свою очередь, усугубляет тяжесть основного заболевания и увеличивает риски развития осложнений [1].

Вместе с тем у ряда пациентов отмечается сочетанная дилатация корня аорты (КоАо). При этом его диаметр не соответствует критериям для хирургической реконструкции данного сегмента аорты, указанным в соответствующих руководствах [2]. Тем не менее вопрос необходимости вмешательства на недилатированном и дилатированном КоАо при одномоментном протезировании стенозированного АК и восходящей аорты остается актуальным и не изучен до конца. Потребность в решении этой проблемы обусловлена в первую очередь возможной необходимостью реоперации вследствие прогрессирующей дилатации в отдаленном послеоперационном периоде нереконструированного сегмента аорты [3], а также вероятностью развития аорто-ассоциированных осложнений у этой категории пациентов [4]. Согласно данным литературы, риск развития негативных событий при сохранении КоАо выше у пациентов с двухстворчатым АК (ДАК) (вследствие его генетической ассоциации с аортопатиями) по сравнению с его трикуспидальной конфигурацией (ТАК) [5, 6].

На сегодняшний день отсутствуют работы, содержащие убедительные данные о необходимости сохранения или резекции дилатированного КоАо у пациентов в ходе сочетанного вмешательства по поводу АВА и ДАК/ТАК. С учетом этого факта целью данного исследования явился анализ динамики изменения размеров сохраненного КоАо после одномоментного протезирования АК и восходящей аорты.

Материал и методы

Данное исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice), проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации 2013г, и одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 213 от 12.05.2021).

В ретроспективное исследование было включено 102 пациента, которым с декабря 2012 по май 2022гг в плановом порядке было выполнено одномоментное протезирование восходящего отдела аорты с резекцией дуги аорты по типу "полудуги" и АК по поводу сочетания аневризмы аорты со стенозом АК. Критериями исключения из исследования были синдромная патология аорты, клапанный/протезный эндокардит, расслоение аорты, повторные кардиохирургические операции, связанные со вскрытием перикарда, недостаточность АК, необходимость сочетанного протезирования митрального или трикуспидального клапана, острый коронарный синдром, диаметр КоАо >50 мм, возраст пациентов старше 75 лет, а также наличие тяжелых сопутствующих патологий, не позволяющих провести хирургическую реконструкцию восходящей аорты (тяжелая онкопатология, тяжелая хроническая сердечная недостаточность). Период наблюдения за пациентами составил $36,2 \pm 14,6$ мес.

Всем пациентам была выполнена компьютерно-томографическая ангиография (КТА) до хирургического вмешательства, а также через 12, 24 и 36 мес. после операции. В каждую контрольную точку на изображениях КТА проводили измерение диаметра аорты в диастолу по внутреннему контуру сосуда на уровне фиброзного кольца, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения, восходящей аорты проксимальнее устья брахиоцефального ствола, проксимальнее и дистальнее устья левой подключичной артерии, на уровне левого предсердия и диафрагмы. Для анализа использовали максимальный диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы (d). Скорость изменения диаметра КоАо рассчитывали как сумму диаметров аорты на уровне синусов Вальсальвы, измеренных в каждую контрольную точку, деленную на 3 года (мм/год).

Все пациенты были разделены на 2 группы на основании морфологии АК: 1 группа — пациенты с ДАК и АВА (ДАК+АВА, n=75), 2 группа — пациенты с ТАК и АВА (ТАК+АВА, n=27). Каждая из групп была дополнительно стратифицирована еще на 2 подгруппы. Критерием для распределения пациентов в подгруппы было наличие дилатации КоАо

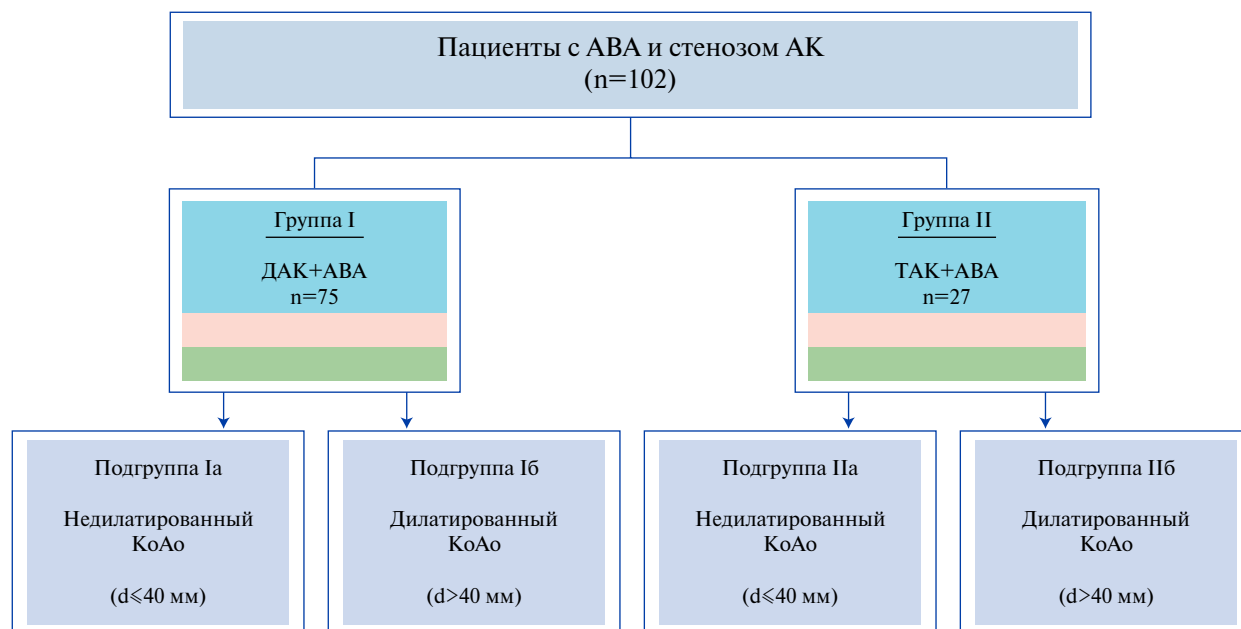


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АВА — аневризма восходящего отдела аорты, АК — аортальный клапан, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, КоАо — корень аорты, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан, d — максимальный диаметр аорты на уровне синусов Вальсальвы в диастолу по данным компьютерно-томографической ангиографии.

($d > 40$ мм) или ее отсутствие ($d \leq 40$ мм). Таким образом, были сформированы подгруппы 1a — пациенты с ДАК без дилатации КоАо ($n=36$) и 1б — пациенты с ДАК с дилатацией КоАо ($n=39$). Аналогичным образом были сформированы подгруппа 2a — пациенты с ТАК без дилатации КоАо ($n=9$) и 2б — пациенты с ТАК с дилатацией КоАо ($n=18$). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Техника измерения аорты

КТА проводили на кардиологическом гибридном томографе Discovery NM/CT 570C (GE Healthcare). Для контрастирования грудной аорты использовали йодсодержащий инфузионный препарат с концентрацией йода 370–400 мг/мл, в объеме 60–110 мл (в зависимости от массы тела пациента), со скоростью 4–5,5 мл/сек. Сканирование проводилось в ретроспективном режиме электрокардиографической синхронизации для последующего реформирования изображений в 10 фазах сердечного цикла. Параметры записи исследования: напряжение на трубке 120 кВ, сила тока 300–600 мА с электрокардиографической модуляцией, скорость вращения трубки 0,4 с, питч: 0,20–0,22 (в зависимости от частоты сердечных сокращений). Изображения были реконструированы по стандартным протоколам с толщиной срезов 0,625 мм. Обработка полученных изображений проводилась на рабочей станции Advantage Workstations 4.3 (GE Healthcare) с последующим измерением размеров всех отделов грудной аорты и построением объемных реконструкций.

Операционный протокол

Всем пациентам было выполнено одномоментное протезирование АК и протезирование восходящей аорты с реконструкцией дуги аорты по типу "полудуги" в условиях умеренной гипотермии ($28-30^{\circ}\text{C}$), циркуляторного ареста и антеградной перфузии головного мозга через брахиоцефальный ствол [7].

В ходе протезирования восходящей аорты использовали технику открытого аортального анастомоза. Дистальный аортальный анастомоз формировали напротив супрааортальных сосудов, начиная от устья левой подключичной артерии до брахиоцефального ствола по малой кривизне дуги аорты. Местом формирования проксимального анастомоза был участок аорты на уровне синотубулярного соединения.

Вмешательство на АК включало в себя иссечение измененных створок, декальцинацию кольца АК и механического или биологического протеза АК, используя технику отдельных П-образных швов. Выбор протеза осуществляли с учетом современных рекомендаций и предпочтения пациента.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проводилась в программе STASTICA 10.0. Нормальность распределения количественных показателей проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Параметры, подчиняющиеся нормальному закону распределения, описаны с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); не подчиняющиеся нормальному закону распределения — с по-

Таблица 1

Дооперационная характеристика пациентов по подгруппам

		1 группа ДАК+АВА			2 группа ТАК+АВА		
Параметр		1а (КоАо <40 мм) (n=36)	1б (КоАо >40 мм) (n=39)	Уровень р	2а (КоАо <40 мм) (n=9)	2б (КоАо >40 мм) (n=18)	Уровень р
Возраст, лет		53,4±12,2	55,1±13,3	0,56	64,3±7,4	60,7±9,3	0,49
Мужской пол, n (%)		20 (55,5%)	31 (79,5%)	0,03	3 (33,3%)	6 (33,3%)	0,99
ДСТ, n (%)		17 (47,2%)	24 (61,5%)	0,21	2 (22,2%)	9 (50%)	0,17
ИБС, n (%)		1 (2,8%)	4 (10,26%)	0,67	1 (11,1%)	3 (16,7%)	0,71
АГ, n (%)		21 (58,3%)	24 (61,5%)	0,77	4 (44,4%)	11 (61,1%)	0,41
ФП, n (%)		–	3 (7,69%)	0,09	1 (11,1%)	3 (16,7%)	0,71
ХОБЛ, n (%)		1 (2,8%)	6 (15,38%)	0,06	1 (11,1%)	1 (5,56%)	0,61
ХБП, n (%)		1 (2,8%)	4 (10,26%)	0,19	–	1 (5,56%)	0,26
ФК NYHA	I	10 (27,8%)	5 (12,8%)	0,11	1 (11,1%)	–	0,15
	II	10 (27,8%)	11 (28,2%)	0,97	2 (22,2%)	5 (27,8%)	0,76
	III	7 (19,4%)	9 (23,1%)	0,71	2 (22,2%)	5 (27,8%)	0,76
	IV	–	–	–	–	–	–
Эхокардиография							
ФВ, %		65 [62; 69]	62 [55; 65]	0,001	64 [62; 65]	62 [57; 64]	0,32
КДО, мл		108,5 [84; 129]	132 [103; 182]	0,02	125 [106; 142]	136,5 [113; 168]	0,35
КСО, мл		34 [28; 50]	48 [37; 76]	0,005	45 [35; 54]	53,5 [40; 61]	0,25
Пиковый градиент АК, мм рт.ст.		60,5 [38; 71]	57 [33; 71]	0,45	57,5 [54,5; 83]	56 [42; 76]	0,64
Средний градиент АК, мм рт.ст.		35,5 [22; 41]	30 [17; 40]	0,22	34,5 [31; 47]	31 [22; 43]	0,48
Мультиспиральная компьютерная томография							
Фиброзное кольцо АК		24±2,3	26,3±3,2	<0,001	23±1,9	26±2,3	0,002
Синусы Вальсальвы		38 [36; 39]	45 [43; 47]	<0,001	38 [36; 39]	46 [42; 48]	<0,001
СТС		35,5 [34; 41]	43 [40; 47]	<0,001	34 [33; 69,5]	45 [39; 56]	0,06
Восходящая аорта		50 [47; 52]	53 [50; 56]	0,002	52 [50; 55]	54,5 [51; 79]	0,36
Дуга аорты		38 [36; 42]	39,5 [36; 44]	0,32	43,5 [40; 73]	45 [42; 46]	0,62

Сокращения: АВА — аневризма восходящего отдела аорты, АГ — артериальная гипертензия, АК — аортальный клапан, ДАК — двухстворчатый аортальный клапан, ДСТ — дисплазия соединительных тканей, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КДО — конечно-диастолический объем, КоАо — корень аорты, КСО — конечно-систолический объем, ТАК — трехстворчатый аортальный клапан, СТС — синотубулярное соединение, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХБП — хроническая болезнь почек, NYHA — New York Heart Association.

мощью медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q25-Q75). Качественные данные описаны частотой встречаемости и процентами. При нормальном законе распределения данных для проверки статистической значимости различий количественных показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента для независимых групп; критерий Манна-Уитни — при неизвестном законе распределения. Для сравнения категориальных переменных использовались точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат. Межгрупповой анализ выживаемости и свободы от реопераций у оперированных пациентов проводили по методу Kaplan-Meier. Границы статистической значимости результатов определяли как $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая характеристика пациентов в подгруппах, основная и сопутствующая патология, а также результаты инструментальных исследований до операции представлены в таблице 1. В анализируемых подгруппах не было различий, кроме статисти-

чески значимого преобладания мужчин в подгруппе 1б по сравнению с подгруппой 1а ($p = 0,03$).

ДАК в сочетании с АВА

Исходно в подгруппах 1а и 1б размеры КоАо у пациентов составили 38 [36; 39] мм и 45 [43; 47] мм, соответственно ($p < 0,001$). В течение всего периода наблюдения после операции была отмечена тенденция к увеличению размеров аорты у пациентов обеих подгрупп. Так, в подгруппе 1а через 12, 24 и 36 мес. после операции регистрировали увеличение диаметра КоАо на $0,32 \pm 0,08$ мм, $0,33 \pm 0,07$ мм и $0,33 \pm 0,08$ мм, соответственно. В подгруппе 1б темп увеличения диаметра КоАо был несколько больше и составил $0,88 \pm 0,26$ мм, $0,36 \pm 0,07$ мм и $0,71 \pm 0,09$ мм в сроки 12, 24 и 36 мес., соответственно. У пациентов с дилатированным и недилатированным КоАо группы ДАК+АВА отмечалось увеличение размеров КоАо со скоростью $0,65 \pm 0,51$ мм/год и $0,32 \pm 0,27$ мм/год, соответственно ($p = 0,041$). Динамика роста КоАо у пациентов в подгруппах 1а и 1б представлена на рисунке 2.

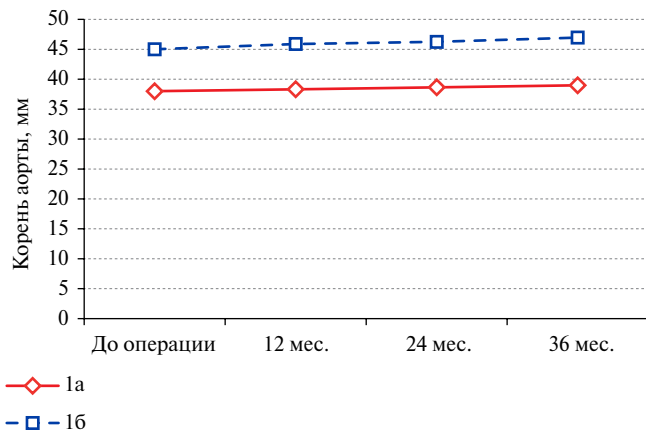


Рис. 2. Динамика изменения размеров КоАо у пациентов с ДАК и АВА при нормальных его размерах (1а) и дилатации (1б).

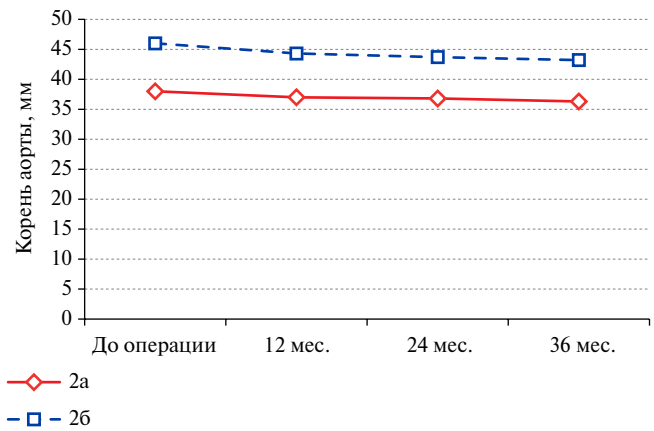
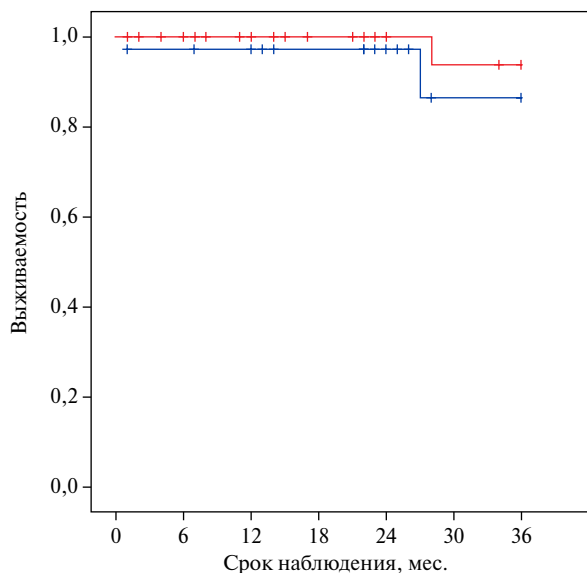


Рис. 4. Динамика изменения размеров КоАо у пациентов с ТАК и АВА при нормальных его размерах (2а) и дилатации (2б).



Пациенты							
—+ 1а	36	28	27	17	14	8	7
—+ 1б							
	39	31	27	22	19	14	14

Рис. 3. Кривая выживаемости Kaplan-Meier в подгруппах с недилатированным (1а) и дилатированным (1б) КоАо у пациентов с АВА и бicuspidальным АК.

Свобода от реоперации на проксимальном отделе грудной аорты в течение 36 мес. составила 100% в обеих подгруппах. Среднесрочная выживаемость пациентов в подгруппах 1а и 1б составила 94,4% и 97,4%, соответственно ($p=0,324$) (рис. 3).

ТАК в сочетании с АВА

Дооперационные значения размеров недилатированного и дилатированного КоАо у пациентов с ТАК составили 38 [36; 39] мм и 46 [42; 48] мм, соответственно ($p<0,001$). У данной категории лиц отмечали обратную динамику изменения размеров КоАо по

сравнению с пациентами с ДАК. Так, в подгруппе 2а размер КоАо в сроки 12, 24 и 36 мес. сокращался на $1,0\pm0,5$ мм, $0,2\pm0,1$ мм и $0,5\pm0,1$ мм, соответственно. При этом в подгруппе 2б также было зафиксировано сокращение размеров: на $1,7\pm0,9$ мм, $0,6\pm0,3$ мм и $0,5\pm0,2$ мм в сроки 12, 24 и 36 мес., соответственно (рис. 4). В целом у пациентов группы ТАК+АВА наблюдалась регрессия размеров дилатированного и недилатированного КоАо: $0,93\pm0,48$ мм/год и $0,56\pm0,43$ мм/год, соответственно ($p=0,028$).

Свобода от реоперации на КоАо в течение 36 мес. составила 100% в обеих подгруппах. Выживаемость пациентов в течение трехлетнего периода наблюдения в подгруппах 2а и 2б составила 100%.

Обсуждение

Согласно данным литературы аневризма КоАо является показанием к реконструктивной операции как изолированно, так и в сочетании с протезированием других сегментов грудной аорты вне зависимости от морфологии АК [2, 8]. Однако менее ясен риск аортальных событий при дилатации КоАо, не достигающей критериев аневризмы (40-49 мм), особенно у пациентов с ДАК.

Существует мнение, что ДАК, имея эмбриологическую общность с восходящей аортой, оказывает негативное воздействие на аортальную стенку не только тубулярной части, но и КоАо [9]. Кроме того, представлены данные о том, что пациенты с двустворчатым АК характеризуются высокой частотой дилатации нерезецированного КоАо после вмешательства на восходящем отделе аорты в отсроченном послеоперационном периоде, что может провоцировать развитие негативных аорто-ассоциированных событий [5, 6]. Таким образом, по мнению ряда авторов, при АВА, сочетающейся с поражением АК, целесообразно выполнять максимально радикальную процедуру, включающую протезирование не только

тубулярной части аорты, но также и КоАо, особенно у пациентов с ДАК [5, 10]. В подтверждение этого тезиса Salih, et al. [11] опубликовали результаты, продемонстрировавшие более быстрый рост КоАо у пациентов с ДАК по сравнению с пациентами с ТАК ($p=0,01$). Regeer, et al. [12] предположили, что непосредственной причиной дилатации КоАо в этом случае является двустворчатое строение АК, которое обуславливает изменение внутриаортальной гемодинамики. Это, в свою очередь, оказывает влияние на статус аортальной стенки, приводя к ее расширению. В то же время другая группа ученых, исходя из полученных результатов собственного исследования, пришла к выводу, что ДАК не увеличивает частоту неблагоприятных аортальных событий по сравнению с ТАК ($p=0,758$) [13].

В связи с ограниченным объемом опубликованных сравнительных продольных исследований по оценке динамики размеров недилатированного и дилатированного КоАо при стенотическом поражении АК до сих пор отсутствует истинное понимание масштаба обсуждаемой проблемы. В настоящем исследовании проведена аналитическая оценка динамики размеров КоАо с учетом морфологии АК после одномоментного протезирования тубулярного сегмента восходящей аорты и стенозированного АК, позволяющая дополнить базу компаративных исследований с целью выработки адекватной хирургической стратегии у этой категории больных.

Полученные в ходе данной работы данные свидетельствуют о том, что КоАо при ДАК имеет относительно медленный темп роста как в случаях недилатированного, так и в случаях расширенного КоАо. Полученные данные согласуются с результатами других исследований [14, 15]. Так, Peterss S, et al. [14] отметили слабый темп роста КоАо в послеоперационном периоде у пациентов, составивший 0,27-0,51 мм/год (в среднем 0,41 мм/год). Также Milewski RK, et al. не выявили значимых различий в отношении скорости роста нерезецированного КоАо между пациентами с двустворчатой и трехстворчатой конфигурацией АК, сделав вывод об отсутствии значимого увеличения КоАо в обеих исследуемых группах [16]. Более того, Vendramin I, et

al. [17] в своем исследовании отметили уменьшение размеров КоАо в послеоперационном периоде у пациентов с ДАК. В нашем исследовании мы наблюдали умеренный темп увеличения КоАо в отсроченном послеоперационном периоде у пациентов с ДАК, не требовавшим повторного вмешательства. У пациентов с ТАК мы выявили обратную динамику изменения размеров КоАо. Регрессия размеров КоАо у этой группы больных может быть следствием протезирования стенозированного АК, являющегося причиной турбулентного потока крови. После данного вмешательства поток крови становится ламинарным в связи с прекращением измененного гемодинамического воздействия на стенку аорты, а корень аорты перестает быть скомпрометированным участком. Таким образом, учитывая полученные данные, протезирование лишь аневризматически расширенного сегмента восходящей аорты без вмешательства на КоАо представляется допустимой хирургической тактикой.

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являются относительно малый размер выборки, ретроспективный анализ и недостаточный срок наблюдения за прооперированными пациентами. Коррекция данных условий позволила бы предоставить более точные данные.

Заключение

У пациентов с АВА в сочетании со стенотическим поражением ДАК после одномоментного хирургического вмешательства наблюдается слабоотрицательная динамика недилатированного и дилатированного КоАо в среднесрочном периоде наблюдения. У пациентов с АВА и ТАК в сроки до 36 мес. отмечается инволютивная картина в отношении размеров КоАо.

С учётом полученных данных при выборе объема оперативного вмешательства сохранение даже дилатированного КоАо у пациентов с АВА вне зависимости от морфологии стенозированного АК представляется возможной хирургической тактикой.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 21-15-00160, <https://rscf.ru/project/21-15-00160>.

Литература/References

1. Keane MG, Wieggers SE, Plappert T, et al. Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions. *Circulation*. 2000;102(19 Suppl 3):III35-9. doi:10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-35.
2. Abugov SA, Averina TB, Akchurin RS, et al. Clinical guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of aortic diseases (2017). *The Russian Journal of Cardiology & Cardiovascular Surgery*. 2018;11(1):7-67. (In Russ.) Абугов С. А., Аверина Т. Б., Акчурин Р. С. и др. Клинические рекомендации. Рекомендации по диагностике и лечению заболеваний аорты (2017). *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2018;11(1):7-67.
3. Koda Y, Okada K. Clinical Outcomes of Aortic Root Reoperation. *Kyobu Geka*. 2021;74(10):763-9. Japanese.
4. Zafar MA, Li Y, Rizzo JA, et al. Height alone, rather than body surface area, suffices for risk estimation in ascending aortic aneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(5):1938-50. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.10.140.
5. Borger MA, Preston M, Ivanov J, et al. Should the ascending aorta be replaced more frequently in patients with bicuspid aortic valve disease? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(5):677-83. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.07.009.
6. Yasuda H, Nakatani S, Stugaard M, et al. Failure to prevent progressive dilation of ascending aorta by aortic valve replacement in patients with bicuspid aortic valve: comparison with tricuspid aortic valve. *Circulation*. 2003;108(Suppl 1):II291-II294. doi:10.1161/01.cir.0000087449.03964.fb.
7. Kozlov BN, Panfilov DS, Gorokhov AS, et al. Results of radical reconstruction of thoracic aortic aneurysms using hemi-arch technique. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2016;9(1):42-6. (In Russ.) Козлов Б. Н., Панфилов Д. С., Горюхов А. С. и др. Результаты радикальной реконструкции аневризм грудной аорты по методике hemi-arch. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016;9(1):42-6. doi:10.17116/kardio20169142-46.

8. Charchyan E, Belov YuV, Skvortsov AA, et al. Choosing aortic valve plasty for aortic root/ascending aorta repair. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2016;20(2):26-34. (In Russ.) Чарчян Э.Р., Белов Ю.В., Скворцов А.А. и др. Выбор метода пластики аортального клапана в хирургии корня и восходящей аорты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2016;20(2):26-34. doi:10.21688/1681-3472-2016-2-26-34.
9. Pisano C, D'Amico F, Balistreri CR, et al. Biomechanical properties and histomorphometric features of aortic tissue in patients with or without bicuspid aortic valve. *J Thorac Dis*. 2020;12(5):2304-16. doi:10.21037/jtd.2020.03.122.
10. Nazer RI, Elhenawy AM, Fazel SS, et al. The influence of operative techniques on the outcomes of bicuspid aortic valve disease and aortic dilatation. *Ann Thorac Surg*. 2010;89:1918-24. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.070.
11. Salihi S, Cantürk E, Köksal C, Alp HM. Should Sinus of Valsalva be Replaced in Patients with Dilated Ascending Aorta and Aortic Valve Diseases? *Braz J Cardiovasc Surg*. 2018;33(6):573-8. doi:10.21470/1678-9741-2018-0093.
12. Regeer MV, Versteegh MI, Klautz RJ, et al. Effect of Aortic Valve Replacement on Aortic Root Dilatation Rate in Patients With Bicuspid and Tricuspid Aortic Valves. *Ann Thorac Surg*. 2016;102(6):1981-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.05.038.
13. Sun J, Chen S, Sun C, et al. Outcomes After Isolated Aortic Valve Replacement in Patients with Bicuspid vs Tricuspid Aortic Valve. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;S1043-0679(21)00378-6. doi:10.1053/j.semtcvs.2021.08.001.
14. Peterss S, Bhandari R, Rizzo JA, et al. The Aortic Root: Natural History After Root-Sparing Ascending Replacement in Nonsyndromic Aneurysmal Patients. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(3):828-33. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.06.081.
15. Filippov AA, Shcherbinin TS, Gordeev ML. Aortic root dilation after bicuspid aortic valve replacement and correction of ascending aortic aneurysm. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2021;14(6):464-70. (In Russ.) Филиппов А.А., Щербинин Т.С., Гордеев М.Л. Динамика расширения корня аорты после протезирования двустворчатого аортального клапана и хирургической коррекции расширения восходящей аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(6):464-70. doi:10.17116/kardio202114061464.
16. Milewski RK, Habrheuer A, Bavaria JE, et al. Fate of remnant sinuses of Valsalva in patients with bicuspid and trileaflet valves undergoing aortic valve, ascending aorta, and aortic arch replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;154(2):421-32. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.03.150.
17. Vendramin I, Meneguzzi M, Sponga S, et al. Bicuspid aortic valve disease and ascending aortic aneurysm: should an aortic root replacement be mandatory? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;49(1):103-9. doi:10.1093/ejcts/ezv069.

TAVISCORE — компьютерная программа стратификации риска осложнений после вмешательства на аортальном клапане у пациентов со сниженной фракцией выброса

Стрелков Д. А.¹, Зубарев Д. Д.¹, Пищугин А. С.¹, Гурьев В. В.², Куликов Д. И.³, Постникова З. Н.¹, Ленинг К. С.¹

Цель. Демонстрация компьютерной программы TAVISCORE, которая предназначена для стратификации риска осложнений после вмешательств на аортальном клапане (АК) у пациентов со сниженной фракцией выброса.

Материал и методы. За период с 2015–2022 гг. в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России было выполнено 128 вмешательств на АК при аортальном стенозе у пациентов со сниженной фракцией выброса: 61 открытое протезирование АК (ОПАК) и 67 транскатетерных имплантаций аортального клапана (ТИАК). Для создания интерактивного калькулятора TAVISCORE (ссылка для бесплатного скачивания: https://drive.google.com/file/d/1a3s2MK6Tpk0ciQ_aMB7xe63upEwJsJOh/view?usp=sharing) все пациенты были объединены в одну группу. Для каждого фактора, имеющегося у больного, был рассчитан прогностический коэффициент его влияния на вероятность развития события в отдаленном периоде наблюдения (смерть, инфаркт миокарда, инсульт). Следующим этапом на основе полученных расчетов и с помощью языка программирования Python 3.10.6 была создана компьютерная программа TAVISCORE.

Результаты. TAVISCORE создан для персонализированного выбора тактики лечения больных с аортальным стенозом. Он содержит 54 фактора риска, имеющихся у пациента, и позволяет определить с какой вероятностью может быть получено кардиальное или экстракардиальное событие в отдаленном периоде наблюдения после ОПАК или ТИАК. Таким образом, тактика, которая будет иметь меньший «%» вероятности развития осложнения, может быть выбрана в качестве оптимальной в данном конкретном случае. В ситуации, когда TAVISCORE применяется ретроспективно, уже после операции, возможно идентифицировать тех пациентов, которые будут подвержены высокому риску формирования осложнения, что позволит отобрать их для более тщательной курации и более частому скрининговому обследованию.

Заключение. TAVISCORE может применяться мультидисциплинарным консилиумом для выбора тактики лечения больных и стратификации риска осложнений после различных вариантов реконструктивного вмешательства на АК при его стенозе у пациентов со сниженной фракцией выброса. Требуется дальнейшая проспективная апробация данной программы.

Ключевые слова: TAVISCORE, аортальный стеноз, TAVI, транскатетерная имплантация аортального клапана, протезирование аортального клапана.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; ²СПб ГБУЗ Городская больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ Ленинградская областная клиническая больница, Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, Санкт-Петербург, Россия.

Стрелков Д. А.* — рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0002-4273-5086, Зубарев Д. Д. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0002-2726-7632, Пищугин А. С. — рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0003-1540-5337, Гурьев В. В. — рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0001-7634-7826, Куликов Д. И. — рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0001-5157-3755, Постникова З. Н. — ординатор, ORCID: 0000-0002-3444-6727, Ленинг К. С. — ординатор, ORCID: 0000-0002-2347-2380.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): strek738@gmail.com

АК — аортальный клапан, ИМ — инфаркт миокарда, ОПАК — открытое протезирование аортального клапана, ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана, ФВ — фракция выброса, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 10.11.2022

Рецензия получена 20.11.2022

Принята к публикации 28.11.2022



Для цитирования: Стрелков Д. А., Зубарев Д. Д., Пищугин А. С., Гурьев В. В., Куликов Д. И., Постникова З. Н., Ленинг К. С. TAVISCORE — компьютерная программа стратификации риска осложнений после вмешательства на аортальном клапане у пациентов со сниженной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5283. doi:10.15829/1560-4071-2023-5283. EDN RUOEKO

TAVISCORE: a computer program for risk stratification of complications after aortic valve interventions in patients with reduced ejection fraction

Strelkov D. A.¹, Zubarev D. D.¹, Pischugin A. S.¹, Guryev V. V.², Kulikov D. I.³, Postnikova Z. N.¹, Lening K. S.¹

Aim. To demonstrate the TAVISCORE program designed to stratify the risk of complications after aortic valve (AV) interventions in patients with reduced ejection fraction.

Material and methods. For the period from 2015–2022 at the Almazov Federal North-West Medical Research Center, 128 interventions on AV were performed for aortic stenosis in patients with reduced ejection fraction as follows: 61 — surgical AV replacement (SAVR), 67 — transcatheter aortic valve implantation (TAVI). To create an interactive calculator TAVISCORE (link for free download: https://drive.google.com/file/d/1a3s2MK6Tpk0ciQ_aMB7xe63upEwJsJOh/view?usp=sharing) all patients were combined into one group. For each factor present in the patient, the prognostic coefficient, its contribution to the likelihood of an event in the long-term follow-up period (death, myocardial infarction, stroke), was calculated. The next step, based on the calculations obtained and using the Python 3.10.6 language, was the creation of the TAVISCORE program.

Results. The TAVISCORE was created for the personalized choice of tactics for the treatment of patients with aortic stenosis. It contains 54 risk factors and makes it possible to determine probability of cardiac or non-cardiac events in the long-term follow-up period after SAVR and TAVI. Thus, a tactic with lower probability of a complication can be chosen as optimal in this particular case. Retrospective use of the TAVISCORE after surgery can identify patients at high risk of complications, which will allow them to be selected for more thorough management and more frequent screening.

Conclusion. The TAVISCORE can be used by a multidisciplinary consensus to select the treatment tactics and stratify the risk of complications after different AV replacement variants in patients with a reduced ejection fraction. Further prospective testing of this program is required.

Keywords: TAVISCORE, aortic stenosis, TAVI, transcatheter aortic valve implantation, aortic valve replacement.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
strek738@gmail.com

¹Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, ²City Hospital № 40 of the Kurortny District, St. Petersburg; ³Leningrad Regional Clinical Hospital, St. Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia.

Strelkov D.A. * ORCID: 0000-0002-4273-5086, Zubarev D.D. ORCID: 0000-0002-2726-7632, Pischugin A.S. ORCID: 0000-0003-1540-5337, Guryev V.V. ORCID: 0000-0001-7634-7826, Kulikov D.I. ORCID: 0000-0001-5157-3755, Postnikova Z.N. ORCID: 0000-0002-3444-6727, Lening K.S. ORCID: 0000-0002-2347-2380.

Received: 10.11.2022 **Revision Received:** 20.11.2022 **Accepted:** 28.11.2022

For citation: Strelkov D.A., Zubarev D.D., Pischugin A.S., Guryev V.V., Kulikov D.I., Postnikova Z.N., Lening K.S. TAVISCORE: a computer program for risk stratification of complications after aortic valve interventions in patients with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5283. doi:10.15829/1560-4071-2023-5283. EDN RUOEKO

Ключевые моменты

- Шкалы стратификации риска осложнений у пациентов, которым требуется реконструктивное вмешательство на аортальном клапане, до сих пор не разработано.
- Компьютерная программа TAVISCORE разработана на основе алгоритма определения прогностических коэффициентов определения вероятности развития осложнения после операций на аортальном клапане.
- Компьютерная программа TAVISCORE создана для стратификации риска осложнений транскатетерной имплантации аортального клапана и открытого протезирования аортального клапана.

Key messages

- A risk stratification score for complications in patients requiring aortic valve repair has not yet been developed.
- The TAVISCORE program was developed on the basis of an algorithm for determining prognostic coefficients of complications after aortic valve operations.
- The TAVISCORE program is designed to stratify the risk of complications of transcatheter and surgical aortic valve replacement.

значена для стратификации риска осложнений после вмешательств на АК у пациентов со сниженной фракцией выброса (ФВ).

Реконструктивные вмешательства на аортальном клапане (АК) всегда находились в центре внимания кардиохирургов [1, 2]. В настоящее время существует два наиболее популярных варианта коррекции стеноза АК: открытое протезирование (ОПАК) и транскатетерная имплантация АК (ТИАК) [3]. И если первый в Российской Федерации существует не одно десятилетие, то второй получил свое распространение относительно недавно [3]. Тем не менее существуют данные, позволяющие сделать вывод, что одному и тому же пациенту может быть произведено и ОПАК и ТИАК с сопоставимым ближайшим результатом [3]. Интерактивных калькуляторов, способных определить отдаленный прогноз состояния пациента после того или иного вида вмешательства, на сегодня не существует. Создание подобных инструментов могло бы на дооперационном этапе определить стратегию лечения, которая сопряжена с наименьшей вероятностью развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении отдаленного периода послеоперационного наблюдения.

Целью настоящей статьи стала демонстрация компьютерной программы TAVISCORE, которая предна-

Материал и методы

За период с 2015–2022гг в ФГБУ "СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России было выполнено 128 вмешательств на АК при аортальном стенозе (61 ОПАК и 67 ТИАК) у пациентов со сниженной ФВ. Всем больным производился расчет вероятности развития осложнений на основе шкал Syntax Score, STS score и EuroSCORE II. В до- и послеоперационных периодах выполнялась эхокардиография. В подавляющем большинстве была выполнена коронарография.

Для создания интерактивного калькулятора TAVISCORE (ссылка для бесплатного скачивания: https://drive.google.com/file/d/1a3s2MK6Tpk0c1Q_aMB7xe63upEwJsJOH/view?usp=sharing) все пациенты были объединены в одну группу. Для каждого фактора, имеющегося у больного, был рассчитан прогностический коэффициент его влияния на вероятность развития события в отдаленном периоде наблюдения (смерть, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт). Расчет прогностических коэффициентов производился по математической формуле, которая зарекомендовала себя при создании другого интерактивного калькулятора (рис. 1) [4].

Таблица 1

Расчет прогностических коэффициентов для клинико-демографических показателей

Показатель	n=128	%	R
Возраст старше 75 лет	42	32,8	0,4354
Мужской пол	89	69,5	0,7432
Сахарный диабет	32	25	0,7544
Хроническая обструктивная болезнь легких	22	17,2	0,4765
Хроническая почечная недостаточность	40	31,2	0,3264
Ожирение (индекс массы тела >30)	37	28,9	0,8856
Артериальная гипертензия 3 ст.	71	55,5	0,1485
Фибрилляция предсердий	53	41,4	0,3256
Чрескожное коронарное вмешательство в анамнезе	28	21,8	0,1346
Коронарное шунтирование в анамнезе	30	23,4	0,8534
Постинфарктный кардиосклероз	42	32,8	0,5731
1 ФК ХСН по NYHA	2	1,6	0,1214
2 ФК ХСН по NYHA	46	35,9	0,5463
3 ФК ХСН по NYHA	80	62,5	0,6537
Аневризма левого желудочка	3	2,3	0,1425
Ишемический инсульт в анамнезе	12	9,4	0,3451
ТИА в анамнезе	1	0,8	0,0435

Сокращения: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Таблица 2

Расчет прогностических коэффициентов для шкал стратификации риска

Показатель	n=128	%	R
Syntax Score, поражение легкой степени	103	80,5	0,4345
Syntax Score, поражение средней степени	22	17,2	0,2342
Syntax Score, поражение тяжелой степени	4	3,1	0,5635
STS score (0-2)	50	0,4	0,8542
STS score (3-5)	66	51,6	0,4501
STS score (>5)	12	9,4	0,1132
EuroSCORE II (0-2)	3	2,3	0,6276
EuroSCORE II (3-6)	55	42,9	0,4571
EuroSCORE II (>6)	70	54,7	0,9523

Сокращения: SYNTAX Score — шкала, разработанная в связи с исследованием SYNTAX (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery — согласованность ЧКВ с имплантацией стентов TAXUS и кардиохирургией), EuroSCORE — Европейская система для Cardiac Operative Risk Evaluation — это модель риска, которая позволяет рассчитать риск смерти после операции на сердце (%), STS score — шкала прогнозирования хирургического риска, связанного с аортокоронарным шунтированием (%).

Этические нормы. Исследование выполнено с соблюдением этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека. Работа выполнена в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации, не противоречила Федеральному закону Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации", приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016г № 200н "Об утверждении правил надлежащей клинической практики".

Характеристика выборки. Каждый третий пациент был старше 75 лет и/или страдал ожирением. В половине случаев была зафиксирована артери-

$$R = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} p_{ij}$$

Рис. 1. Формула расчета прогностического коэффициента[®] для каждого фактора, имеющегося у пациента с мультифокальным атеросклерозом.

Примечание: i — число пациентов, имеющих данный фактор, j — число пациентов с развитием послеоперационного осложнения, имеющих данный фактор, p_{ij} — риск развития послеоперационного осложнения.

Таблица 3

Расчет прогностических коэффициентов
для результатов инструментальных исследований

Показатель	n=128	%	R
Коронарография			
Отсутствие значимого поражения коронарных артерий	59	46,1	0,0094
Поражение 1 коронарной артерии	21	16,4	0,4521
Поражение 2 коронарных артерий	23	17,9	0,4532
Поражение 3 коронарных артерий	25	19,5	0,7564
Эхокардиография до операции			
Ao valve area (<0,8)	112	87,5	0,5721
Ao valve area (0,8-1,2)	14	10,9	0,4532
Ao valve area (>1,2)	2	1,6	0,3126
dP mean (<20)	2	1,6	0,2654
dP mean (20-39)	54	42,2	0,3543
dP mean (>40)	72	56,2	0,7453
Vmax (<3)	6	4,7	0,2143
Vmax (3-4)	40	31,2	0,0412
Vmax (>4)	82	64,1	0,8599
Легочная гипертензия	122	95,3	0,7456
ФВ ЛЖ (<35%)	128	100	0,8752
Двустворчатый аортальный клапан	34	26,6	0,7543
Эхокардиография после операции			
dP mean (<20)	123	96,1	0,0315
dP mean (20-39)	5	3,9	0,5491
dP mean (>40)	0	0	0
Vmax (<3)	123	96,1	0,0632
Vmax (3-4)	5	3,9	0,4523
Vmax (>4)	0	0	0
Легочная гипертензия	121	94,5	0,7230
ФВ ЛЖ (<35%)	43	33,6	0,9134

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, Ao valve area — Aortic valve area (площадь аортального клапана) (см²); dP mean — средний градиент давления на аортальном клапане (мм рт.ст.); Vmax — максимальная скорость потока (м/с).

Таблица 4
Отдаленные осложнения

Показатель	n=128	%
Летальный исход	0	0
Ишемический инсульт	3	2,3
Инфаркт миокарда	8	6,2
Экстракардиальные события	15	11,7
Комбинированная конечная точка	11	8,5

альная гипертензия 3 ст. В подавляющем большинстве был диагностирован 3 функциональный класс хронической сердечной недостаточности по NYHA (табл. 1).

По расчетам Syntax Score чаще всего определялось легкое поражение коронарного русла. Согласно STS score риск оперативного вмешательства в пода-

вляющем большинстве был средний, по EuroSCORE II — высокий (табл. 2).

Результаты

По данным коронарографии у каждого пятого пациента имелось 2- или 3-сосудистое поражение коронарных артерий, по поводу которого ранее было выполнено чрескожное коронарное вмешательство (табл. 3).

Согласно эхокардиографии определялась положительная динамика в уменьшении градиента давления и максимальной скорости потока на АК (табл. 3).

В госпитальном периоде наблюдения летальных исходов, инсультов, ИМ зафиксировано не было.

В отдаленном периоде наблюдения ишемический инсульт развился в 3 случаях, ИМ у 5 пациентов. У каждого десятого пациента развивались прочие экстракардиальные события (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоэмболия артерий конечностей).

TAVIScore

Фамилия:

Имя:

Отчество:

Открыть шаблон...

Сохранить шаблон

Вычислить

42	STS score, %mortality (2-5)	☐
43	STS score, %mortality (>5)	☐
44	ДАК - 1	☐
45	dP mean после опер (<20)	☐
46	dP mean после опер (20-39)	☐
47	dP mean после опер (>39)	☐
48	Vmax после опер (<3)	☐
49	Vmax после опер (3-4)	☐
50	Vmax после опер (>4)	☐
51	ЛГ 2 после опер	☐
52	ФВ ЛЖ после опер (<35%)	☐
53	Осложнения: оперативного доступа/сосудистого доступа	☐
54	Осложнения: нарушения ритма	☒

ТАВИ:

События в отдаленном периоде (ОНМК) : 1.32 %

События в отдаленном периоде (кардиальные) : 0.88 %

События в отдаленном периоде (экстракардиальные) : 0.55 %

ХПАК:

События в отдаленном периоде (ОНМК) : 1.1 %

События в отдаленном периоде (кардиальные) : 0.69 %

События в отдаленном периоде (экстракардиальные) : 0.48 %

Рис. 2. Интерфейс программы TAVIScore.

Комбинированная конечная точка (летальный исход + ишемический инсульт + ИМ) составила 8,5% (табл. 4).

Следующим этапом на основе полученных расчетов и с помощью языка программирования Python 3.10.6 была создана компьютерная программа TAVIScore (рис. 2).

Обсуждение

На территории Российской Федерации существует несколько интерактивных калькуляторов для стратификации риска послеоперационных осложнений у больных сердечно-сосудистого профиля:

1. Программная поддержка процесса принятия решения для выбора хирургической стратегии реваскуляризации при мультифокальном атеросклерозе.

Данная программа предназначена для определения риска послеоперационных осложнений после различных симультанных и поэтапных вмешательств на коронарном и брахицефальном бассейнах. Тактика, которая имеет наименьшую вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий (коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, каротидная эндартерэктомия), выбирается как оптимальная [5].

2. Приложение для мобильного телефона для стратификации риска послеоперационных осложнений и выбора стратегии реваскуляризации (одномоментная, гибридная, поэтапная) для пациентов с сочетанным поражением коронарных и сонных артерий. Данная программа является аналогом первого варианта и может использоваться на мобильных телефонах [6].

3. Программа для прогнозирования вероятности развития тромбоза бедренно-подколенного шунта и ампутации нижней конечности в отдаленном периоде наблюдения. Суть программы заключается в том, что на дооперационном этапе возможно индивидуально подобрать вид подколенного протеза (реверсированная аутовена, политетрафторэтилен и т.д.) для бедренно-подколенного протезирования, применение которого будет сопровождаться меньшим риском развития тромбоза и ампутации [7].

4. PHLEBOSCORE — программа для определения риска развития рецидива варикозной болезни вен нижних конечностей после различных вариантов лечения, среди которых комбинированная флебэктомия, эндовазальная лазерная облитерация, радиочастотная абляция¹.

5. CAROTIDSCORE.RU — онлайн-программа, созданная на анализе многоцентровой выборки результатов каротидной эндартерэктомии, включающей >25 тыс. пациентов. Программа позволяет определить риск развития осложнений после эверсионной, классической и различных вариантов гломус-сберегающих операций².

6. Компьютерные программы "Прогнозирование риска развития послеоперационных осложнений стенозов внутренних сонных артерий" и "Прогнозирование осложнений при каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластике со стентированием" также определяют тактику лечения больных со стенозами сонных артерий³.

Однако в отличие от предыдущего аналога они включают такую опцию, как каротидная ангиопластика со стентированием.

За рубежом существует три наиболее распространенных калькулятора определения риска развития осложнений после оперативных вмешательств на сердечно-сосудистой системе: STS Score, EuroSCORE II, Syntax [8-10]. Однако в силу своей универсальности они не созданы конкретно для пациентов с поражением АК и не могут предлагать ту методику операции, которая сопряжена с наименьшим риском развития осложнений.

TAVISCORE создан для персонифицированного выбора тактики лечения больных с аортальным стенозом со сниженной ФВ⁴. Он содержит 54 фактора риска, имеющихся у пациента, и позволяет определить с какой вероятностью может быть получено кардиальное или экстракардиальное событие в отдаленном периоде наблюдения после ОПАК или ТИАК. Таким образом, тактика, которая будет иметь меньший "% вероятности развития осложнения, может быть выбрана в качестве оптимальной в данном конкретном случае. В ситуации, когда TAVISCORE применяется ретроспективно, уже после операции, возможно идентифицировать тех пациентов, которые будут подвержены высокому риску формирования осложнения, что позволит отобрать их для более тщательной курации и более частому скрининговому обследованию.

Заключение

TAVISCORE может применяться мультидисциплинарным консилиумом для выбора тактики лечения больных и стратификации риска осложнений после различных вариантов реконструктивного вмешательства на АК при его стенозе у пациентов со сниженной ФВ.

Требуется дальнейшая проспективная апробация данной программы.

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

¹ Chernykh KP, Kazantsev AN, Bagdavadze GSH, et al. PHLEBOSCORE. Certificate of registration of the computer program 2022665852, 22.08.2022. Application No. 2022664838 dated 08/10/2022. (In Russ.) Черных К.П., Казанцев А.Н., Багдавадзе Г.Ш. и др. PHLEBOSCORE. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022665852, 22.08.2022. Заявка № 2022664838 от 10.08.2022.

² Vinogradov RA. A method for predicting the risk of developing postoperative complications of stenosis of the internal carotid arteries. Patent for an invention. RU 2684363 C1, 04/08/2019. Application No. 2017140004 dated 11/16/2017. (In Russ.) Виноградов Р.А. Способ прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений стенозов внутренних сонных артерий. Патент на изобретение. RU 2684363 C1, 08.04.2019. Заявка № 2017140004 от 16.11.2017.

³ Khalafyan AA, Akinshina VA, Vinogradov RA. Prediction of complications in carotid endarterectomy and carotid angioplasty with stenting. Certificate of registration of the computer program. RU 2018617875, 07/03/2018. Application No. 2018614988 dated May 17, 2018. (In Russ.) Халафян А.А., Акиншина В.А., Виноградов Р.А. Прогнозирование осложнений при каротидной эндартерэктомии и каротидной ангиопластике со стентированием. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ. RU 2018617875, 03.07.2018. Заявка № 2018614988 от 17.05.2018.

⁴ Strelkov DA, Zubarev DD, Pishchugin AS, et al. TAVISCORE. Certificate of registration of the computer program 2022666343, 08/30/2022. Application No. 2022665834 dated 08/29/2022. (In Russ.) Стрелков Д.А., Зубарев Д.Д., Пищугин А.С. и др. TAVISCORE. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ 2022666343, 30.08.2022. Заявка № 2022665834 от 29.08.2022.

Литература/References

1. Sá MP, Jacquemyn X, Tasoudis PT, et al. Immediate and late outcomes of transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement in bicuspid valves: Meta-analysis of reconstructed time-to-event data. J Card Surg. 2022;37(10):3300-10. doi:10.1111/jocs.16840.
2. Sá MP, Sun T, Fatehi Hassanabad A, et al. Complete transcatheter versus complete surgical treatment in patients with aortic valve stenosis and concomitant coronary artery

disease: Study-level meta-analysis with reconstructed time-to-event data. J Card Surg. 2022;37(7):2072-83. doi:10.1111/jocs.16511.

3. Chernyavsky MA, Strelkov DA, Zubarev DD, et al. Open prosthetics or transcatheter aortic valve implantation? Russian medical journal. 2021;27(2):153-62. (In Russ.) Чернявский М.А., Стрелков Д.А., Зубарев Д.Д. и др. Открытое протезирование или транскатетерная имплантация аортального клапана? Российский

- медицинский журнал. 2021;27(2):153-62. doi:10.17816/0869-2106-2021-27-2-153-162.
4. Kazantsev AN, Khasanova DD, Alpatskaya AD, et al. CAROTIDSCORE.RU — risk stratification of complications after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5031. (In Russ.) Казанцев А.Н., Хасанова Д.Д., Алпацкая А.Д. и др. CAROTIDSCORE.RU — стратификация риска осложнений после каротидной эндартерэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5031. doi:10.15829/1560-4071-2022-5031.
 5. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, Ganyukov VI. Hybrid revascularization of the brain and myocardium: stratification of the risk of hospital complications. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(2):118-23. (In Russ.) Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., Ганюков В.И. Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: стратификация риска госпитальных осложнений. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):118-23. doi:10.33529/ANGIO2020212.
 6. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA. The problem of choosing the method of revascularization in case of combined lesions of the coronary and carotid arteries. Review of current recommendations and a series of articles. *Emergency medical care*. N.V. Sklifosovsky Journal. 2022;11(1):147-57. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Ерофеев А.А. и др. Проблема выбора метода реваскуляризации при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий. Обзор действующих рекомендаций и серии статей. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022;11(1):147-57. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157.
 7. Zakeryaev AB, Vinogradov RA, Sukhoruchkin PV. Comparative results of various methods of autologous femoral-popliteal vein bypass using a propensity score matching analysis. *Surgery*. N.I. Pirogov Journal. 2022;10:44-50. (In Russ.) Закеряев А.Б., Виноградов Р.А., Сухоручкин П.В. и др. Сравнительные результаты различных методов бедренно-подколенного шунтирования аутологичной веной с применением анализа методом сопоставления оценок склонностей (propensity score matching). *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2022;10:44-50. doi:10.17116/hirurgia202210144.
 8. Prokhorikhin AA, Tarkova AA, Zubarev DD, et al. Surgical aspects and results of a single-center prospective register of transcatheter aortic valve implantation. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(11):77-82. (In Russ.) Прохорихин А.А., Таркова А.П., Зубарев Д.Д. и др. Хирургические аспекты и непосредственные результаты одноцентрового проспективного регистра транскатетерной имплантации протеза аортального клапана. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(11):77-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-77-82.
 9. Tarasov RS, Kazantsev AN, Shabaev IF, et al. Results of expedient incomplete myocardial revascularization using minimally invasive and standard coronary artery bypass grafting techniques. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(7):47-52. (In Russ.) Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Шабает И.Ф. и др. Результаты целесообразной неполной реваскуляризации миокарда с использованием миниинвазивной и стандартной техники коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(7):47-52. doi:10.15829/1560-4071-2018-7-47-52.
 10. Bazylev VV, Voevodin AB, Shalygina AS. Mid-term results of transcatheter implantation of aortic valve prosthesis "MedLab-CT". *Russian Journal of Cardiology*. 2019;(8):65-9. (In Russ.) Базылев В.В., Воеводин А.Б., Шалыгина А.С. Среднесрочные результаты транскатетерной имплантации протеза аортального клапана "МедЛаб-КТ". *Российский кардиологический журнал*. 2019;(8):65-9. doi:10.15829/1560-4071-2019-8-65-69.



Каротидная эндалтерэктомия в России. Как действовать, если действующие рекомендации не дают ответов на сложные вопросы?

Суарева А. В.¹, Райконен В. А.¹, Ленская С. В.¹, Челпанова К. В.¹, Шматов Д. В.², Коротких А. В.³, Лебедев О. В.^{4,5}, Артюхов С. В.^{1,6}, Мухторов О. Ш.⁴, Лидер Р. Ю.⁷, Ван Ш.⁸, Рошковская Л. В.⁶, Хетагуров М. А.⁴, Унгурия В. М.⁹, Казанцев А. Н.⁴, Белов Ю. В.^{8,10}

Настоящий обзор литературы охватывает публикации российских сосудистых хирургов последних лет и касается дискуссионных вопросов каротидной хирургии, среди которых: 1. Какая техника каротидной эндалтерэктомии (КЭЭ) оптимальна? 2. Почему развивается рестеноз внутренней сонной артерии (ВСА) и как его ликвидировать? 3. Как оперировать двусторонние стенозы ВСА? 4. Нужно ли сохранять каротидный гломус? 5. Безопасна ли КЭЭ в остром периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)? 6. Безопасна ли КЭЭ у пациентов старческого возраста? 7. Как оперировать пациентов с сочетанным поражением ВСА и коронарных артерий? Доказательства, представленные в настоящей публикации, позволяют сделать следующие выводы: 1. При выборе техники КЭЭ следует отказаться от классической методики с пластикой зоны реконструкции заплатой ввиду высокого риска развития рестеноза ВСА. 2. Для ликвидации рестеноза ВСА следует применять каротидную ангиопластику со стентированием (КАС). При выполнении первичной КЭЭ с транспозицией ВСА над подязычным нервом возможно применение реКЭЭ. 3. При отсутствии противопоказаний, двусторонние стенозы ВСА можно оперировать одномоментно посредством КЭЭ. 4. КЭЭ с сохранением каротидного гломуса является операцией выбора лечения пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА ввиду исключения рисков трудноуправляемой послеоперационной артериальной гипертензии и формирования геморрагической трансформации. 5. При наличии показаний к реваскуляризации головного мозга в остром периоде ОНМК следует отказаться от КЭЭ в пользу КАС. 6. В старческом возрасте наиболее безопасной стратегией лечения является КАС. 7. При наличии сочетанного атеросклеротического поражения ВСА и коронарных артерий выбор тактики лечения должен осуществлять только мультидисциплинарной комиссией с учетом стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

Ключевые слова: каротидная эндалтерэктомия, эверсионная каротидная эндалтерэктомия, классическая каротидная эндалтерэктомия, рестеноз, компьютерное моделирование, сочетанное поражение, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, каротидный гломус, гломус-сберегающая каротидная эндалтерэктомия, острый период, острый период, старческий возраст.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Северо-западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург; ²Клиника высоких медицинских технологий им. Н. И. Пирогова СПбГУ, Санкт-Петербург; ³Клиника кардиохирургии ФГБОУ ВО Амурской ГМА Минздрава России, Благовещенск; ⁴ОГБУЗ Костромская областная клиническая больница им. Королева Е. И., Кострома; ⁵ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль; ⁶ГБУЗ Городская Александровская больница, Санкт-Петербург; ⁷ФГБОУ ВО Кемеровский государственный медицинский универ-

ситет Минздрава России, Кемерово; ⁸Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва; ⁹ОГБУЗ Костромской онкологический диспансер, Кострома; ¹⁰Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского, Москва, Россия.

Суарева А. В. — студент, ORCID: 0000-0002-5369-5649, Райконен В. А. — студент, ORCID: 0000-0002-5274-1607, Ленская С. В. — студент, ORCID: 0000-0003-3370-2474, Челпанова К. В. — студент, ORCID: 0000-0001-8364-9937, Шматов Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-1296-8161, Коротких А. В. — главный врач, ORCID: 0000-0002-9709-1097, Лебедев О. В. — к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе, ORCID: 0000-0002-2452-1631, Артюхов С. В. — к.м.н., зам. главного врача, заведующий операционным блоком, ORCID: 0000-0001-8249-3790, Мухторов О. Ш. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-3650-7677, Лидер Р. Ю. — студент, ORCID: 0000-0002-3844-2715, Ван Ш. — ординатор, ORCID: 0000-0002-8514-0824, Рошковская Л. В. — к.м.н., зам. главного врача по неврологии, ORCID: 0000-0003-2203-0457, Хетагуров М. А. — к.м.н., главный хирург, ORCID: 0000-0003-4414-5458, Унгурия В. М. — к.м.н., главный врач, ORCID: 0000-0003-2094-0596, Казанцев А. Н.* — зав. отделением сосудистой хирургии, главный внештатный сердечно-сосудистый хирург Костромской области, ORCID: 0000-0002-1115-609X, Белов Ю. В. — д.м.н., профессор, академик РАН, ORCID: 0000-0002-9280-8845.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
dr.antonio.kazantsev@mail.ru

АСБ — атеросклеротическая бляшка, ВСА — внутренняя сонная артерия, ВШ — временный шунт, КАС — каротидная ангиопластика со стентированием, КГ — каротидный гломус, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндалтерэктомия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

Рукопись получена 19.11.2022

Рецензия получена 02.12.2022

Принята к публикации 09.12.2022



Для цитирования: Суарева А. В., Райконен В. А., Ленская С. В., Челпанова К. В., Шматов Д. В., Коротких А. В., Лебедев О. В., Артюхов С. В., Мухторов О. Ш., Лидер Р. Ю., Ван Ш., Рошковская Л. В., Хетагуров М. А., Унгурия В. М., Казанцев А. Н., Белов Ю. В. Каротидная эндалтерэктомия в России. Как действовать, если действующие рекомендации не дают ответов на сложные вопросы? *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5293. doi:10.15829/1560-4071-2023-5293. EDN WRTU1I

Carotid endarterectomy in Russia. What if current guidelines do not answer difficult questions?

Sukhareva A. V.¹, Raikonen V. A.¹, Lenskaya S. V.¹, Chelpanova K. V.¹, Shmatov D. V.², Korotkikh A. V.³, Lebedev O. V.^{4,5}, Artyukhov S. V.^{1,6}, Mukhtorov O. Sh.⁴, Lider R. Yu.⁷, Wang Sh.⁸, Roshkovskaya L. V.⁶, Khetagurov M. A.⁴, Unguryan V. M.⁹, Kazantsev A. N.⁴, Belov Yu. V.^{8,10}

This literature review covers the publications of Russian vascular surgeons in recent years and deals with debatable issues of carotid surgery, including: 1. What is the best technique for carotid endarterectomy (CEA)? 2. Why does restenosis of the internal carotid artery (ICA) develop and how to eliminate it? 3. How to operate on

bilateral ICA stenosis? 4. Should carotid glomus be preserved? 5. Is CEA safe in the acute phase of cerebrovascular accident (CVA)? 6. Is CEA safe in elderly patients? 7. How to operate on patients with combined internal carotid and coronary artery involvement?

The evidence presented in this publication makes it possible to draw the following conclusions: 1. When choosing a CEA technique, the classical technique with patch angioplasty should be avoided due to the high risk of ICA restenosis. 2. To eliminate ICA restenosis, carotid angioplasty with stenting (CAS) should be used. When performing primary CEA with ICA transposition over the hypoglossal nerve, reCEA can be used. 3. In the absence of contraindications, bilateral ICA stenosis can be operated at the same time using CEA. 4. CEA with carotid glomus preservation is the operation of choice in the treatment of patients with hemodynamically significant ICA stenosis due to the elimination of the risks of postoperative hypertension and the formation of hemorrhagic transformation. 5. If there are indications for cerebral revascularization in the most acute period of stroke, CEA should be abandoned in favor of CAS. 6. In old age, CAS is the safest treatment strategy. 7. In the presence of a combined ICA and coronary involvement, the choice of treatment tactics should be carried out only by a multidisciplinary commission, taking into account the risk stratification of adverse cardiovascular events.

Keywords: carotid endarterectomy, eversion carotid endarterectomy, classical carotid endarterectomy, restenosis, computer simulation, combined lesion, coronary bypass grafting, percutaneous coronary intervention, carotid glomus, glomus-saving carotid endarterectomy, acute period, old age.

Relationships and Activities: none.

¹I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg; ²N. I. Pirogov Clinic of High Medical Technologies of the St. Petersburg State University, St. Petersburg; ³Clinic of Cardiovascular Surgery of the Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk; ⁴E. I. Korolev Kostroma Regional Clinical

Hospital, Kostroma; ⁵Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl; ⁶Alexander City Hospital, St. Petersburg; ⁷Kemerovo State Medical University, Kemerovo; ⁸I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ⁹Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma; ¹⁰B. V. Petrovsky Russian Research Center of Surgery, Moscow, Russia.

Sukhareva A. V. ORCID: 0000-0002-5369-5649, Raikonen V. A. ORCID: 0000-0002-5274-1607, Lenskaya S. V. ORCID: 0000-0003-3370-2474, Chelpanova K. V. ORCID: 0000-0001-8364-9937, Shmatov D. V. ORCID: 0000-0002-1296-8161, Korotkikh A. V. ORCID: 0000-0002-9709-1097, Lebedev O. V. ORCID: 0000-0002-2452-1631, Artyukhov S. V. ORCID: 0000-0001-8249-3790, Mukhtorov O. Sh. ORCID: 0000-0002-3650-7677, Lider R. Yu. ORCID: 0000-0002-3844-2715, Wang Sh. ORCID: 0000-0002-8514-0824, Roshkovskaya L. V. ORCID: 0000-0003-2203-0457, Khetagurov M. A. ORCID: 0000-0003-4414-5458, Unguryan V. M. ORCID: 0000-0003-2094-0596, Kazantsev A. N. * ORCID: 0000-0002-1115-609X, Belov Yu. V. ORCID: 0000-0002-9280-8845.

*Corresponding author: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Received: 19.11.2022 **Revision Received:** 02.12.2022 **Accepted:** 09.12.2022

For citation: Sukhareva A. V., Raikonen V. A., Lenskaya S. V., Chelpanova K. V., Shmatov D. V., Korotkikh A. V., Lebedev O. V., Artyukhov S. V., Mukhtorov O. Sh., Lider R. Yu., Wang Sh., Roshkovskaya L. V., Khetagurov M. A., Unguryan V. M., Kazantsev A. N., Belov Yu. V. Carotid endarterectomy in Russia. What if current guidelines do not answer difficult questions? *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5293. doi:10.15829/1560-4071-2023-5293. EDN WRTIUI

Ключевые моменты

- Российские рекомендации и стандарты не отвечают на многие спорные вопросы, связанные с каротидной энда́терэктомией.
- Сохранение каротидного гломуса при выполнении каротидной энда́терэктомии снижает количество осложнений.
- При выборе способа лечения пациентов со стенозами сонных артерий может применяться онлайн калькулятор стратификации риска осложнений CarotidScore.ru.

Key messages

- Russian guidelines and standards do not answer many controversial issues related to carotid endarterectomy.
- Carotid glomus preservation during carotid endarterectomy reduces the number of complications.
- An online risk stratification calculator CarotidScore.ru can be used to select a treatment option for patients with carotid stenosis.

Каротидная энда́терэктомия (КЭЭ) — операция выбора у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами внутренних сонных артерий (ВСА) [1, 2]. Стандарты качества, позволяющие выполнять это вмешательство с минимальным риском осложнений, разработаны и обоснованы [1–3]. Известны строгие показания для реализации КЭЭ: от степени стеноза и морфологических особенностей атеросклеротической бляшки (АСБ) до уровня неврологического дефицита и выраженности коморбидного фона пациента [4–7]. Разработаны допустимые пределы частоты послеоперационного летального исхода и ишемического инсульта для каждого конкретного учреждения, занимающегося реваскуляризацией головного мозга [1–5]. Представленные опции

создают условия для эффективного и безопасного выполнения КЭЭ у больных с атеросклеротическим поражением ВСА [1–5].

Тем не менее существует целый ряд проблем, не имеющих окончательного решения. В конечном итоге складывающаяся неопределенность позволяет создать фундамент для поиска новых подходов к выбору стратегии лечения этой сложной когорты больных.

Целью настоящего обзора литературы стала демонстрация существующих дискуссионных вопросов по разным проблемам каротидной хирургии в современных условиях.

Какая техника КЭЭ оптимальна?

С момента создания классической и эверсионной методики операции прошли десятилетия [1, 8–11]. С тех пор были опубликованы многочисленные исследования, сравнивающие как непосредственные,

так и отдаленные исходы обоих способов реваскуляризации [12-16]. Как правило, в одних работах авторы демонстрировали отсутствие каких-либо различий по частоте развития осложнений на всех этапах наблюдения, в других же публикациях сообщалось о неоптимальных результатах пластики сонных артерий с применением заплаты [16-20]. И если первые анализировали небольшие серии наблюдений, то вторые оценивали многочисленные выборки пациентов, тем самым добиваясь высокой достоверности [18]. Отдельный интерес может представлять недавнее исследование ипсилатеральной классической КЭЭ и контралатеральной эверсионной КЭЭ у одних и тех же пациентов [21]. После второй было выявлено 9,3% рестенозов ВСА, после первой — 17,3%. Таким образом, авторы доказали, что при равных условиях вероятность потери просвета сосуда практически в 2 раза выше после имплантации заплаты относительно эверсионной техники [21]. Другое серьезное заключение было сделано в крупном метаанализе Гавриленко А. В. и др. Авторы доказали, что классическая КЭЭ сочетается с высокой частотой развития рестеноза ВСА в отдаленном периоде наблюдения [18]. В свою очередь, поздняя потеря просвета сосуда с достижением гемодинамически значимого показателя является предиктором ишемического инсульта [18]. Таким образом, на сегодня эверсионная техника является наиболее близким к оптимальному методом реваскуляризации головного мозга [18-21].

Но эверсионная КЭЭ не может быть выполнена при протяженном атеросклеротическом поражении ВСА ввиду того, что АСБ в этих условиях невозможно удалить "на нет" [22]. И ряд авторов выступает за реализацию классической методики операции при данных обстоятельствах [22]. Однако доводы, приведенные выше, побудили научное сообщество к разработке новых техник КЭЭ для полного исключения применения инородного материала — заплат. Среди них — формирование новой бифуркации, аутотрансплантация ВСА, аутоартериальное ремоделирование, способ реконструкции бифуркации сонных артерий при протяженном атеросклеротическом поражении [9]. Все перечисленные методы операции показали высокую эффективность и безопасность, превышающие результаты классической КЭЭ [9]. Таким образом, пластика артерий с применением заплаты постепенно уходит в прошлое. Современная же каротидная хирургия должна быть нацелена на максимальное исключение всех вариантов осложнений, снижающих качество жизни пациента, как в госпитальном, так и в отдаленном периодах наблюдения. И, к сожалению, классическая КЭЭ не полностью соответствует данным требованиям [9].

В свою очередь, альтернативным видом операции при протяженном атеросклеротическом поражении ВСА является протезирование [22]. Но сам по себе

протез, как и заплата — инородный материал. В этой ситуации реакция организма по механизму "отторжения" может привести к выраженному воспалительному ответу, пристеночному тромбозу, гиперплазии неоинтимы [22]. Это позволяет сделать вывод о том, что каротидная хирургия с применением синтетических и биологических материалов является менее предпочтительным вариантом лечения пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА. Поэтому наиболее предпочтительной техникой выбора может быть только эверсионная КЭЭ, либо ее модификационные варианты — формирование новой бифуркации, аутотрансплантация ВСА, аутоартериальная реконструкция, способ реконструкции бифуркации сонных артерий при протяженном атеросклеротическом поражении [9].

Почему развивается рестеноз ВСА и как его ликвидировать?

Как уже отмечалось выше, рестеноз ВСА может развиваться ввиду выраженного воспалительного ответа по механизму "отторжения". Но существуют и другие причины его формирования. Изучение генетического материала, полученного при удалении АСБ из ВСА, показало, что существует целый ряд наследственных факторов, способных индуцировать раннюю и позднюю потерю просвета сосуда [23, 24]. На сегодняшний день их воздействие ингибировать невозможно [24]. Поэтому идеальным вариантом является обязательный генетический скрининг пациентов на предоперационном этапе для идентификации лиц, склонных к развитию рестеноза ВСА. Тщательное наблюдение данных больных в послеоперационном периоде будет способствовать ранней диагностике бессимптомного развития потери просвета сосуда и профилактике рестеноз-обусловленного ишемического инсульта путем повторной реваскуляризации.

Следует заметить, что причины высокой частоты рестеноза ВСА после классической КЭЭ кроются не только в реакции организма на инородный материал. Заплата, применяемая для пластики артерий, чаще всего имеет стандартный заводской размер ширины и длины, либо она вырезается хирургом на интраоперационном этапе способом "handmade". Каких-либо регламентирующих документов, на которые можно ориентироваться при определении габаритов такого импланта, на сегодня не существует [1]. Поэтому хирург, используя только свой опыт, выполняет это действие "на глазок". В одном из исследований, посвященном изучению физических данных кровотока в артериях после подобных деформаций, дифференцировалось турбулентное течение, пристеночные зоны застоя в области реконструкции [25, 26]. Это, в свою очередь, неминуемо приводило к гиперплазии неоинтимы и рестенозу [25, 26]. Выходом из положения может быть персонифицированный подбор нужного размера заплаты на основе данных цветного дуплекс-

ного сканирования и мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией, обработанных при помощи специального программного обеспечения [25-28]. Компьютерные модели бифуркации позволяют в виртуальном режиме имплантировать заплату любого размера с дальнейшим анализом свойств гемодинамики в этой области [25, 26]. По полученным габаритам можно заранее подготовить заплату, которая бы максимально персонифицированно сохраняла нормальный физиологический ток крови, не характеризующийся выраженной турбулентностью и образованием зон застоя [25, 26]. Однако на сегодняшний день этот способ практически не используется. Такая ситуация может быть обусловлена отсутствием достаточного количества информации и просвещенности медицинского сообщества о существовании данной методики. Тем не менее дальнейшее изучение и развитие информационных технологий поспособствуют их коллаборации с практической хирургией, что не только будет соответствовать статусу персонифицированной медицины, но и придаст "новое дыхание" для возрождения популярности классической КЭЭ, ее активному применению, конкурентоспособности в отношении эверсионной техники [25, 26].

Несмотря на это, проблема рестеноза ВСА остается краеугольным камнем каротидной хирургии. Ввиду относительной редкости данного состояния, крупных исследований по изучению способов его ликвидации не проводилось. Однако формирование рубцового изменения зоны операции, захватывающего сосудисто-нервный пучок, позволяет предполагать, что повторное открытое вмешательство может быть сопряжено с травматизацией черепно-мозговых нервов [1]. В этом контексте в первую очередь речь идет о подъязычном нерве. Нейропатия последнего не всегда является обратимой, что значимо снижает качество жизни пациента [1]. Поэтому существующие руководства советуют выполнять стентирование рестеноза ВСА, т.к. оно исключает травматичный доступ к артериям [1]. Но в некоторых случаях ввиду наличия противопоказаний к эндоваскулярной коррекции (аллергия на контрастное вещество, кальциноз, извитость и т.д.) операцией выбора становится реКЭЭ [1]. На фоне этого в одном из исследований была предложена новая техника КЭЭ при локальном и при протяженном атеросклеротическом поражении [29]. В обоих случаях производилась транспозиция ВСА над подъязычным нервом [29]. Как показали авторы, на частоту госпитальных и отдаленных послеоперационных осложнений данная манипуляция не влияла [29]. Однако при необходимости выполнять реКЭЭ по поводу рестеноза подъязычный нерв находился под ВСА, в результате чего выделение артерий производилось без вовлечения последнего [29]. В конечном итоге случаев нейропатии зафиксировано не было [29].

Как оперировать двусторонние стенозы ВСА?

ВСА — важные магистральные сосуды, снабжающие кровью головной мозг [1]. И если во время КЭЭ происходит пережатие ипсилатеральной артерии, то за счет коллатералей Виллизиева круга и интраоперационной искусственной гипертензии контралатеральная ВСА, а также обе позвоночные артерии компенсируют недостаточность церебрального кровотока.

Но как меняется ход операции, если визуализированы гемодинамически значимые стенозы с двух сторон? В этой ситуации определяющее значение имеют результаты измерения ретроградного давления в ВСА и/или церебральной оксиметрии [1, 30, 31]. В ситуации, когда показатели последних демонстрируют низкую толерантность головного мозга к ишемии, следует рассмотреть вариант с установкой временного шунта (ВШ) [1, 30, 31]. По данным ряда исследований, изучающих результаты КЭЭ у пациентов с двусторонними стенозами, такой порядок действий позволяет избежать интраоперационного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [30, 31]. Отдельный интерес может вызывать вариантное строение Виллизиева круга. В ситуации, когда последний представлен в разомкнутой конфигурации, коллатеральный кровоток вероятнее всего будет недостаточным [32, 33]. По мнению ряда авторов, эта особенность может быть рассмотрена как показание к установке ВШ без предварительного измерения ретроградного давления и церебральной оксиметрии [32, 33].

Другая проблема данной когорты пациентов связана с отсутствием регламентирующих документов, позволяющих определить оптимальный временной отрезок между ипси- и контралатеральной КЭЭ [1]. В такой ситуации, основываясь на своем локальном опыте, каждое учреждение устанавливает разные сроки для второй госпитализации [31-33]. Появляются сообщения о том, что пациент не поступает в назначенную дату, зачастую по субъективным причинам ("уборка урожая", "забыл" и т.д.). В большинстве случаев это обусловлено тем, что стеноз ВСА никак не беспокоит больного (бессимптомный, "находка"). И в дальнейшем часть из них госпитализируется в экстренном порядке на фоне ишемического инсульта, подавляющее большинство которых остаются инвалидами или погибают. В такой ситуации встает вопрос о релевантности одномоментной КЭЭ с двух сторон за одну анестезию [33]. В первых, действующие рекомендации и стандарты данную стратегию лечения не запрещают [1]. Во вторых, пациент не будет нуждаться в повторной госпитализации, повторной анестезии и т.д. [33]. Это, в свою очередь, не только сэкономит финансовые траты учреждения, но и ликвидирует стресс больного в ожидании новой операции, а также позволит добиться полной реваскуляризации головного мозга,

исключив неявку на второй этап [33]. Исследований, посвященных одномоментной КЭЭ с двух сторон, на сегодня немного, и все они демонстрируют оптимальные результаты лечения, соответствующие установленным стандартам качества [33]. Поэтому в будущем такая стратегия лечения может стать вариантом выбора для пациентов с двусторонними гемодинамически значимыми стенозами ВСА.

Нужно ли сохранять каротидный гломус?

Каротидный гломус (КГ) — анатомическая структура, расположенная в области каротидного синуса [34-38]. Он служит "мостом" между хемо-, барорецепторами сосуда и головным мозгом, с помощью которого не только осуществляется вазоконстрикция/вазодилатация, но и поддерживается гомеостаз артериального давления всего организма [34-38]. Многочисленные сообщения о важности сохранения КГ доказали, что его травматизация или удаление сочетаются с развитием трудноконтролируемой артериальной гипертензии в послеоперационном периоде [34-38]. Максимальные показатели артериального давления на фоне синдрома "роскошной перфузии" после восстановления адекватной церебральной гемодинамики могут привести к формированию геморрагического инсульта [34-38]. Если же речь идет об экстренной КЭЭ у больного в острейшем периоде ОНМК, то такой ход событий может привести к геморрагической трансформации ишемического очага.

Классическая техника операции с пластикой артерий заплатой, благодаря выполнению продольной артериотомии по передней стенке, никогда не задействует КГ [34-38]. Однако ввиду причин, которые уже неоднократно указывались, медицинское сообщество реже использует этот вид КЭЭ. Были разработаны модификации эверсионной операции, наибольшую популярность среди которых, ввиду технической простоты реализации, приобрели способ гломус-сберегающей КЭЭ и способ лечения хронической сосудисто-мозговой недостаточности [9, 36, 38].

Исследования, посвященные изучению результатов их применения, доказали, что частота всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий, а также рестеноза ВСА, после них статистически меньше, чем при реализации эверсионной и классической КЭЭ [9, 36, 38]. Поэтому данные виды реконструкции в условиях наличия гемодинамически значимых стенозов ВСА могут расцениваться как операции выбора для больных с мультифокальным атеросклерозом.

Безопасна ли КЭЭ в острейшем периоде ОНМК?

Споры о том, насколько безопасна экстренная КЭЭ у пациентов в острейшем периоде ОНМК, про-

должаются [39-43]. С одной стороны, наличие свежего ишемического очага в головном мозге и хирургическая реперфузия могут привести к геморрагической трансформации с последующим негативным прогнозом течения заболевания [40-44]. С другой стороны, сам по себе гемодинамически значимый стеноз, особенно при наличии нестабильной АСБ, может стать причиной повторного ОНМК, развитие которого способно достичь пределов целого полушария [40-44]. Поэтому взвешенная оценка пользы/вреда от urgentной реваскуляризации должна быть основополагающим фактором при выборе оптимальной тактики лечения этой когорты больных [40-44].

На этом фоне, вопросы, касающиеся безопасности КЭЭ в остром и более поздних периодах ишемического инсульта, хорошо изучены [45-47]. Частота развития послеоперационных осложнений среди этих пациентов достигла сопоставимых значений с результатами операций у бессимптомных больных [45-47]. Экстренная же КЭЭ, в первые часы и сутки от манифестации неврологического дефицита, все еще не утвердилась как безопасная хирургическая тактика [45-47]. Большинство исследований сходятся во мнении, что подобная реваскуляризация возможна в следующих условиях: легкий неврологический дефицит, наличие субокклюзии/нестабильной АСБ в ВСА, диаметр ишемического очага не превышающий 2,5 см по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии [45-47]. При других обстоятельствах авторы рекомендуют воздержаться от КЭЭ, отложив вмешательство до "холодного" периода [45-47].

Однако дальнейший поиск оптимальной тактики лечения показал, что эндоваскулярная стратегия в объеме каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) характеризуется меньшей частотой всех послеоперационных кардиоваскулярных событий относительно КЭЭ [46]. Исследования, изучающие сравнительные результаты обоих способов реваскуляризации, показали, что КАС сочетается с низким риском развития геморрагической трансформации ввиду отсутствия такого этапа, характерного только для КЭЭ, как пережатие ВСА [46]. Дело в том, что пуск кровотока после удаления сосудистых зажимов сопровождается гемодинамическим ударом в зону ишемии и последующим гиперперфузионным синдромом [45, 48]. При КАС, в свою очередь, сохраняется постоянство ипсилатеральной гемодинамики [46]. А применение ловушек позволяет профилировать дистальную эмболизацию во время имплантации стента [46]. Однако возможно исключить вынужденную ишемию во время операции, применив ВШ [46]. Но, как известно, использование последнего характеризуется повышенным риском дистальной эмболизации, диссекции и тромбоза ВСА [1, 46]. Поэтому рутинная установка ВШ при КЭЭ не может

быть оправдана [1]. Таким образом, эндоваскулярная тактика реваскуляризации является более приемлемой в экстренном режиме на фоне течения острейшего периода ОНМК [46].

Помимо этого, нужно помнить, что кроме указанных факторов при выборе между КЭЭ и КАС следует учитывать ряд сопутствующих состояний, среди которых как морфологические особенности зоны стеноза, так и коморбидный фон [46]. Наиболее подходящим инструментом, позволяющим дифференцировать верную стратегию реваскуляризации, в современной медицине стала системная поддержка принятия решений, разработанная под руководством академика РАН В.А. Порханова (г. Краснодар) [49]. Ее апробация в клинической практике продемонстрировала высокую эффективность и безопасность, что позволяет рекомендовать применение последней в рутинном режиме [49].

Таким образом, вопрос о необходимости выполнения ургентной КЭЭ в условиях острейшего периода ОНМК может быть решен только при тщательном анализе состояния основного заболевания, анатомических характеристик зоны поражения и коморбидного фона. А решение о реализации экстренной реваскуляризации должно приниматься только мультидисциплинарным консилиумом.

Безопасна ли КЭЭ у пациентов старческого возраста?

Отдельные вопросы касаются возраста пациента с мультифокальным атеросклерозом как фактора риска развития послеоперационных осложнений. Известно, что больные старше 75 лет имеют более отягощенный коморбидный фон, чем представители пожилого (60-74 лет), среднего (45-59 лет) и молодого возраста (до 44 лет включительно) [50-54]. Среди них статистически чаще дифференцируется многососудистое коронарное поражение, фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда и ОНМК в анамнезе и т.д. [50-54]. Отсюда следует, что по определению данная когорта больных будет иметь более высокие баллы стратификации риска развития осложнений по шкалам Euro Score II и Syntax Score [50-54]. Однако те данные, которые публикуются отдельными центрами, демонстрируют отсутствие статистических различий по частоте послеоперационных кардиоваскулярных событий между возрастными группами [50-54]. С этой позиции КЭЭ является безопасной операцией для пациентов старше 75 лет [50-54]. Тем временем, не так давно было опубликовано первое российское многоцентровое исследование, посвященное данной проблеме [55]. Авторы проанализировали исходы КЭЭ у 7248 больных, оперированных с 2008 по 2020гг. Среди них в группе старческого возраста (n=712) статистически чаще развивались летальные исходы (1%; $p=0,037$), ин-

фаркт миокарда (2%; $p=0,0006$), ишемический инсульт (1,7%; $p=0,03$), кровотечение (2,4%; $p<0,0001$) [55]. При выявлении предикторов осложнений у пациентов старше 75 лет посредством бинарного логистического регрессионного анализа, были выявлены следующие факторы: фибрилляция предсердий, диффузное коронарное поражение, EuroSCORE II >6 [55]. Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что КЭЭ в старческом возрасте не всегда является безопасным вариантом лечения [55]. Следуя тем постулатам, которые представлены в действующих рекомендациях, при выборе стратегии реваскуляризации головного мозга у пациента старше 75 лет, с отягощенным коморбидным фоном, предпочтение следует отдавать в пользу КАС. И на сегодняшний день, такая тактика является наиболее оправданной ввиду низкой травматичности вмешательства. Поэтому пациентов старческого возраста не следует направлять на КЭЭ, если отсутствуют противопоказания к интервенционной коррекции [1].

Как оперировать пациентов с сочетанным поражением ВСА и коронарных артерий?

Универсальной стратегии лечения больных с симультанным атеросклеротическим поражением ВСА и коронарных артерий не существует [56-60]. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом не сопоставимы и крайне разнородны [56-60]. И если для одного, чисто гипотетически, оптимальной станет одномоментная открытая операция в объеме КЭЭ + коронарное шунтирование (КШ), то для другого — гибридная реваскуляризация [56-60]. Согласно действующим рекомендациям, выбор стратегии лечения осуществляется только мультидисциплинарным консилиумом на основе опыта медицинского учреждения и стратификации риска осложнений [1]. Однако такие популярные шкалы, как Euro Score II, Syntax Score, STS Score, созданы для всей сердечно-сосудистой хирургии, а не конкретно для этой когорты больных. К тому же они не позволяют определить тактику реваскуляризации, сопряженную с низким риском развития послеоперационных осложнений. Таким образом, данные интерактивные калькуляторы не отвечают требованиям современной персонифицированной медицины. В связи с этим под руководством д.м.н. Тарасова Р.С. в г. Кемерово было проведено крупное многолетнее исследование. Авторы проанализировали 4 хирургические стратегии: КЭЭ+КШ, чрескожное коронарное вмешательство + КЭЭ и поэтапные КШ-КЭЭ, КЭЭ-КШ. После определения предикторов осложнений был проведен сложный математический анализ, на основе которого создана модель и компьютерная программа, рассчитывающие вероятность развития осложнений при

применении каждой из четырех представленных хирургических тактик. Таким образом, в арсенале мультидисциплинарного консилиума появился дополнительный инструмент, позволяющий обосновать ту или иную стратегию лечения для каждого конкретного пациента индивидуально. Апробация данной программы в проспективном режиме доказала ее высокую эффективность [61]. Дальнейшее применение и распространение данного дивайса на всероссийском уровне может способствовать снижению частоты развития осложнений при реваскуляризации головного мозга и миокарда у пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

CarotidScore.ru — популярный российский калькулятор стратификации риска осложнений после КЭЭ

В 2022г группой российских авторов было завершено крупное многоцентровое исследование, включающее анализ результатов >25 тыс. КЭЭ. Финалом этой работы стала разработка интерактивного калькулятора CarotidScore.ru [6]. На сегодня эта программа доступна на одноименном сайте, в режиме онлайн, на русском и английском языках. Высокая популярность у медицинского сообщества CarotidScore.ru обусловлена крупной выборкой пациентов, информация о которых была обработана при помощи сложного математического анализа [6]. Отказ от привычных статистических методов обработки информации при создании CarotidScore.ru привел к высокой прогностической способности этой разработки [6]. На сегодня ни в России, ни за рубежом аналогов CarotidScore.ru не существует.

Литература/References

1. 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.
2. 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 of the external and common carotid arteries. *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 эндартэктомии 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.
3. Belov YV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, Korotikh AV. Long-term outcomes of eversion and conventional carotid endarterectomy: A multicenter clinical trial. *Vascular*. 2022;17085381221084803. doi:10.1177/17085381221084803.
4. Kazantsev AN, Karkayeva MR, Titenko AP, et al. Carotid Endarterectomy for Thrombosis of the Internal Carotid Artery in Patients With COVID-19. *Curr Probl Cardiol*. 2022;101252. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101252.
5. Kazantsev AN, Sultanov RV, Burkov NN, et al. Long-term results of surgical and conservative treatment of patients with occlusive-stenotic lesions of the carotid arteries. *Surgery. N.I. Pirogov journal*. 2020;1:67-73. (In Russ.) Казанцев А.Н., Султанов Р.В., Бурков Н.Н. и др. Отдаленные результаты хирургического и консервативного лечения пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями сонных артерий. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;1:67-73. doi:10.17116/hirurgia202001167.
6. Kazantsev AN, Khasanova DD, Alpatskaya AD, et al. CAROTIDSCORE.RU — risk stratification of complications after carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(5):5031. (In Russ.) Казанцев А.Н., Хасанова Д.Д., Алпацкая А.Д. и др. CAROTIDSCORE.RU — стратификация риска осложнений после каротид-

Заключение

1. При выборе техники КЭЭ следует отказаться от классической методики с пластикой зоны реконструкции заплатой ввиду высокого риска развития рестеноза ВСА.
2. Для ликвидации рестеноза ВСА следует применять КАС. При выполнении первичной КЭЭ с транспозицией ВСА над подъязычным нервом возможно применение реКЭЭ.
3. При отсутствии противопоказаний, двусторонние стенозы ВСА можно оперировать одномоментно посредством КЭЭ.
4. КЭЭ с сохранением КГ является операцией выбора лечения пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА ввиду исключения рисков трудноуправляемой послеоперационной артериальной гипертензии и формирования геморрагической трансформации.
5. При наличии показаний к реваскуляризации головного мозга в острейшем периоде ОНМК следует отказаться от КЭЭ в пользу КАС.
6. В старческом возрасте наиболее безопасной стратегией лечения является КАС.
7. При наличии сочетанного атеросклеротического поражения ВСА и коронарных артерий выбор тактики лечения должен осуществляться только мультидисциплинарной комиссией с учетом стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий.

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

- ной эндартэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(5):5031. doi:10.15829/1560-4071-2022-5031.
7. Belov YuV, Ustinova AS, Yu GK, et al. Long-term results of combined coronary bypass surgery and carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4924. (In Russ.) Белов Ю.В., Устинова А.С., Ю Г.Х. и др. Отдаленные результаты сочетанных операций коронарного шунтирования и каротидной эндартэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4924. doi:10.15829/1560-4071-2022-4924.
8. Krylov VV, Lukyanchikov VA, Polunina NA, et al. Surgical revascularization of the brain in patients with acute ischemic stroke. *Angiology and Vascular Surgery*. 2020;26(2):124-32. (In Russ.) Крылов В.В., Лукьянчиков В.А., Полунина Н.А. и др. Хирургическая реваскуляризация головного мозга у пациентов с острым ишемическим инсультом. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2020;26(2):124-32. doi:10.33529/ANGIO2020207.
9. Yarikov AV, Fraerman AP, Mukhin AS, et al. History of development of surgery of carotid arteries. *Neurosurgery and neurology of Kazakhstan*. 2019;56(3):78-90. (In Russ.) Яриков А.В., Фраерман А.П., Мухин А.С. и др. История развития хирургии сонных артерий. *Нейрохирургия и неврология Казахстана*. 2019;56(3):78-90.
10. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernykh KP, et al. Methods of carotid endarterectomy. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(9):4445. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Черных К.П. и др. Методы каротидной эндартэктомии. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(9):4445. doi:10.15829/1560-4071-2021-4445.
11. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, et al. Dynamics of resistant arterial hypertension in the postoperative period of carotid endarterectomy with preservation of the carotid glomus and its clipping. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4253. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А. и др. Динамика резистентной артериальной гипертензии в послеоперационном периоде каротидной эндартэктомии с сохранением каротидного гломуса и с его отсечением. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4253. doi:10.15829/1560-4071-2021-4253.

12. Altmukhamedova LD, Rotanova AI, Katykhina VV. Glomus-sparing autotransplantation of the internal carotid artery in the most acute period of ischemic stroke in the presence of covid-19. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlova*. 2022;30(2):233-42. (In Russ.) Алтымухамедова Л.Д., Ротанова А.И., Катыкина В.В. и др. Гломус-сберегающая аутоотрансплантация внутренней сонной артерии в остром периоде ишемического инсульта на фоне covid-19. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2022;30(2):233-42. doi:10.17816/PAVLOWJ76125.
13. Belov YV, Kazantsev AN, Kravchuk VN, et al. Features of Carotid Endarterectomy in Russia. How do we Resolve Issues? *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(9):101272. doi:10.1016/j.cprcardiol.2022.101272.
14. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, et al. Multicenter study: carotid endarterectomy in the first hours after ischemic stroke. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4316. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А. и др. Многоцентровое исследование: каротидная эндартэктомия в первые часы после ишемического инсульта. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4316. doi:10.15829/1560-4071-2021-4316.
15. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu, et al. Comparative results of classical and eversional 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 эндартэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(6):550-5. doi:10.17116/kardio202013061550.
16. Kazantsev AN, Burkov NN, Leader RYu. Hospital results of renal artery stenting in patients with multifocal atherosclerosis. *Surgery. N.I. Pirogov Journal*. 2020;3:43-7. (In Russ.) Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Лидер Р.Ю. и др. Госпитальные результаты стентирования почечных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2020;3:43-7. doi:10.17116/hirurgia202003143.
17. Belov YuV, Kazantsev AN, Vinogradov RA, et al. Ten-year long-term results of classical and eversion carotid endarterectomy. multicenter study. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4742. (In Russ.) Белов Ю.В., Казанцев А.Н., Виноградов Р.А. и др. Десятилетние отдаленные результаты классической и эверсионной каротидной эндартэктомии. многоцентровое исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4742. doi:10.15829/1560-4071-2021-4742.
18. Chernyavsky MA, Komakha BB, Zherdev NN, et al. Annual results of carotid angioplasty with stenting and carotid endarterectomy. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(6):518-24. (In Russ.) Чернявский М.А., Комаха Б.Б., Жердев Н.Н. и др. Годовые результаты каротидной ангиопластики со стентированием и каротидной эндартэктомии. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(6):518-24. doi:10.17116/kardio202114061518.
19. Belov YuV, Kazantsev AN, Vinogradov RA. Long-term results of carotid endarterectomy and carotid angioplasty with stenting in patients with a high bifurcation of the common carotid artery. results of a multicenter study. *N. N. Burdenko*. 2022;86(3):6-16. (In Russ.) Белов Ю.В., Казанцев А.Н., Виноградов Р.А. и др. Отдаленные результаты каротидной эндартэктомии и каротидной ангиопластики со стентированием у пациентов с высоким расположением бифуркации общей сонной артерии. результаты многоцентрового исследования. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2022;86(3):6-16. doi:10.17116/neiro2022860316.
20. Borisov VG, Zakharov YuN, Kazantsev AN. Computer modeling of patches of various shapes in classical carotid endarterectomy. *Bulletin of transplantology and artificial organs*. 2021;23(4):132-42. (In Russ.) Борисов В.Г., Захаров Ю.Н., Казанцев А.Н. и др. Компьютерное моделирование заплат различной формы при классической каротидной эндартэктомии. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(4):132-42. doi:10.15825/25/1995-1191-2021-4-132-142.
21. 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 эндартэктомия и контралатеральная эверсионная каротидная эндартэктомия 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.
22. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA. The problem of choosing the method of revascularization in case of combined lesions of the coronary and carotid arteries. review of current recommendations and a series of articles. *Emergency medical care. N.V. Sklifosovsky Journal*. 2022;11(1):147-57. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Ерофеев А.А. и др. Проблема выбора метода реваскуляризации при сочетанном поражении коронарных и сонных артерий. Обзор действующих рекомендаций и серии статей. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2022;11(1):147-57. doi:10.23934/2223-9022-2022-11-1-147-157.
23. Nazarenko MS, Sleptcov AA, Lebedev IN, et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity. *Scientific Reports*. 2017;7:41268. doi:10.1038/srep41268.
24. Nazarenko MS, Markov AV, Koroleva YuA, et al. Identification of differentially methylated genes potentially associated with atherosclerosis in humans. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;10(1):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;10(1):42-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-10-42-48.
25. 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 эндартэктомии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(3):107-12. doi:10.33529/ANGIO2019311.
26. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, et al. Results of various types of carotid endarterectomy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes*. 2021;24(6):536-47. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А. и др. Результаты различных видов каротидной эндартэктомии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(6):536-47. doi:10.14341/DM12722.
27. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Artyukhov SV. Hybrid revascularization of the brain and myocardium: which carotid endarterectomy is preferable? *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021;15(4):15-26. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Артюхов С.В. и др. Гибридная реваскуляризация головного мозга и миокарда: какая каротидная эндартэктомия предпочтительна? *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2021;15(4):15-26. doi:10.54101/ACEN.20214.2.
28. Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN. Morphology of stenosis 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 эндартэктомии с применением заплат из диэпоксидобработанного ксеноперикарда. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2020;13(1):68-71. doi:10.17116/kardio20201301168.
29. Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE. Eversion carotid endarterectomy with transposition of the internal carotid artery according to A.N. Kazantsev. Hospital and long-term results. *I.P. Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin*. 2021;29(1):73-88. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Эверсионная каротидная эндартэктомия 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.
30. Kazantsev AN, Kravchuk VN, Vinogradov RA. Temporary shunt and carotid endarterectomy (literature review). *I.I. Grekov Bulletin of Surgery*. 2021;180(3):81-6. (In Russ.) Казанцев А.Н., Кравчук В.Н., Виноградов Р.А. и др. Временный шунт и каротидная эндартэктомия (обзор литературы). *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2021;180(3):81-6. doi:10.24884/0042-4625-2021-180-3-81-86.
31. Zavaruev AV. Prevention of ischemic brain damage in surgery of brachiocephalic arteries. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(5):376-9. (In Russ.) Заваруев А.В. Профилактика ишемического повреждения головного мозга в хирургии брахиоцефальных артерий. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):376-9. doi:10.17116/kardio202114051376.
32. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernykh KP, et al. Multicenter study of the effect of various types of carotid endarterectomy on the course of resistant arterial hypertension. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2021;121(9):19-30. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Черных К.П. и др. Многоцентровое исследование влияния различных видов каротидной эндартэктомии на течение резистентной артериальной гипертензии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(9):19-30. doi:10.17116/jnevro202112109119.
33. 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., Шабает А.Р., Медведова Е.А. и др. Экстренный экстраинтракраниальный микроанастомоз после каротидной эндартэктомии, осложненный 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.
34. Kazantsev AN, Chernykh KP, Vinogradov RA. Multicenter study: outcomes of carotid endarterectomy depending on the configuration of the circle of Willis. *Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I. P. Pavlova*. 2021;29(3):397-409. (In Russ.) Казанцев А.Н., Черных К.П., Виноградов Р.А. и др. Многоцентровое исследование: исходы каротидной эндартэктомии в зависимости от конфигурации Виллизиева круга. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2021;29(3):397-409. doi:10.17816/PAVLOWJ61088.
35. Kazantsev AN, Vinogradov RA, Erofeev AA. Prolonged lesion of the internal carotid artery: six types of reconstruction. results of a multicenter study. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2021;14(5):354-69. (In Russ.) Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Ерофеев А.А. и др. Протяженное поражение внутренней сонной артерии: шесть видов реконструкции. результаты многоцентрового исследования. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2021;14(5):354-69.
36. Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RYu. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to A. N. Kazantsev. Hospital and mid-term outcomes. *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 эндартэктомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднетотдаленные результаты. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):70-9. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-70-79.

- 80

Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов

Кольцов А. В., Тыренко В. В.

Цель. Оценить эффективность морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в качестве кардиопротектора у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

Материал и методы. Проведено обследование 50 пациентов с неходжкинскими лимфомами на фоне курсовой противоопухолевой терапии. Пациенты были разделены на 2 группы, 1 группа (n=27), получавшая стандартную химиотерапию, и 2 группа (n=23) — получавшие тиотриазолин в качестве кардиопротектора. Проводились: оценка качества жизни с помощью опросника SF-36, определение уровня тропонина I и N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), электрокардиография, эхокардиография.

Результаты. В ходе проведения работы установлены статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по таким показателям, как: степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корригированный интервал QT, конечный систолический объем, фракция выброса левого желудочка, соотношения E/A). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата и отражают кардиопротективный эффект тиотриазолина.

Заключение. Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению сердечной недостаточности или декомпенсации, существующей у данной категории больных.

Ключевые слова: кардиоонкология, тиотриазолин, сердечная недостаточность, антрациклины, кардиотоксичность.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, Россия.

Кольцов А. В.* — к.м.н., докторант, ORCID: 0000-0001-9881-4587, Тыренко В. В. — д.м.н., профессор, начальник кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0470-1109.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
Andrewkoltsov83@gmail.com

ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная продольная деформация, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 30.11.2022

Рецензия получена 16.12.2022

Принята к публикации 19.12.2022



Для цитирования: Кольцов А. В., Тыренко В. В. Кардиопротективное действие тиотриазолина у онкологических пациентов. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5304. doi:10.15829/1560-4071-2023-5304. EDN IXXYNB

Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients

Koltsov A. V., Tyrenko V. V.

Aim. To evaluate the effectiveness of morpholinium-methyl-triazolyl-thioacetate (thiotriazoline) as a cardioprotector in patients with non-Hodgkin's lymphomas who received chemotherapy with the inclusion of anthracyclines.

Material and methods. Fifty patients with non-Hodgkin's lymphomas were examined on the background of antitumor therapy. The patients were divided into 2 following groups: group 1 (n=27) — standard chemotherapy; group 2 (n=23) — thiotriazoline as a cardioprotector. The quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire; the level of troponin I and the natriuretic peptide NT-proBNP was determined; an electrocardiography and echocardiography were performed.

Results. In the course of the study, significant differences ($p < 0,05$) were found in following parameters: the severity of dyspnea and lower limb edema, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, creatine phosphokinase, troponin I level, NT-proBNP, corrected QT interval, end systolic volume, left ventricular ejection fraction, E/A ratio. The results obtained indicate the clinical and paraclinical advantage of thiotriazoline and reflect its cardioprotective effect.

Conclusion. The use of thiotriazoline makes it possible to prevent and slow down the cardiovascular disease continuum, leading to the development of heart failure or decompensation that exists in this category of patients.

Keywords: cardio-oncology, thiotriazoline, heart failure, anthracyclines, cardiotoxicity.

Relationships and Activities: none.

S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia.

Koltsov A. V.* ORCID: 0000-0001-9881-4587, Tyrenko V. V. ORCID: 0000-0002-0470-1109.

*Corresponding author:
Andrewkoltsov83@gmail.com

Received: 30.11.2022 **Revision Received:** 16.12.2022 **Accepted:** 19.12.2022

For citation: Koltsov A. V., Tyrenko V. V. Cardioprotective effect of thiotriazoline in cancer patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5304. doi:10.15829/1560-4071-2023-5304. EDN IXXYNB

Развитие медицины в современном представлении основано не только на однонаправленности проводимого лечения, но и на принципе коморбидности. В настоящий момент очень большое внима-

ние уделяется сочетанию патологии различных органов и систем, которые еще до недавнего времени казались не связаны друг с другом. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) уверенно

Ключевые моменты

- Увеличение терапевтических возможностей по лечению онкологических заболеваний определило необходимость безрецидивной выживаемости онкогематологических больных.
- Профилактика развития сердечной недостаточности у пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями на фоне различных схем лечения, должна носить приоритетный характер.
- Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению сердечной недостаточности.

Key messages

- The increase in therapeutic options for cancer treatment has determined the need for relapse-free survival.
- Prevention of heart failure in patients with hematologic cancer against the background of various treatment regimens should be a priority.
- The use of thiotriazoline can prevent and slow down cardiovascular disease continuum, leading to the appearance of heart failure.

превышает смертность от онкологических. Именно поэтому в последнее десятилетие получило широкое развитие изучение кардиотоксичности с формированием отдельного направления — кардиоонкологии. Увеличение терапевтических возможностей по лечению онкологических заболеваний определило необходимость не только безрецидивной выживаемости онкогематологических больных, но и в оценке поражения других органов и систем во время лечения. Так, оценка кардиотоксичности в настоящий момент носит одно из приоритетных направлений. Широко известно, что антибиотики антрациклинового ряда являются базовым компонентом терапии злокачественных заболеваний системы крови¹ [1]. При этом развитие сердечной недостаточности (СН), как проявление антрациклиновой кардиомиопатии, на фоне использования данной группы препаратов может достигать 25% [2, 3]. Характерной особенностью данной патологии является слабая выраженность клинических симптомов, длительное латентное течение, сложность диагностики, развитие необратимых последствий вследствие упущенного времени по ранней диагностике. Данная группа препаратов не является единственной, которая может привести к поражению сердечной мышцы. Также развитие СН может вызывать применение HER2-таргетной (рецептор эпидермального фактора роста человека) терапии (трастузумаб, пертузумаб и др.), ингибиторов пути сосудистого эндотелиального фактора роста (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб) и ингибиторов протеасом (карфилзомиб) [4]. Разработка стандартных критериев по диагностике и профилактике развития СН у пациентов, страдающих онкогематологическими заболеваниями на фоне различных схем лечения,

является приоритетной. Появление такой специальности, как кардиоонкология, является жизненно необходимой и отражает современный взгляд на данную проблему.

В августе 2022г были опубликованы клинические рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [5, 6]. В данном документе было рассмотрено влияние противоопухолевых препаратов и лучевой терапии на сердечно-сосудистую систему: развитие дисфункции миокарда, СН, миокардита, ишемической болезни сердца, удлинения интервала QT, артериальной гипертензии, повышение тромбообразования, развитие инфаркта миокарда, аритмий [6]. В клинических рекомендациях представлена классификация проявлений кардиотоксичности на фоне терапии онкологических заболеваний. Так, СН может носить симптомный и бессимптомный характер. Основные критерии приведены в таблице 1.

Обследование онкологических больных должно обязательно включать врачебный осмотр, электрокардиографию, эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца. При этом более широкое применение получает спекл-трекинг эхокардиография с подсчетом глобальной деформации (GLS, global longitudinal strain) левого желудочка (ЛЖ). При этом пороговым уровнем для развития СН считается снижение GLS на 10-15% от исходной величины [7].

Исследование кардиоспецифических ферментов также носит обязательный характер. Так, определение высокочувствительного тропонина I или T рекомендуется выполнять каждые 3-6 нед. или перед каждым циклом терапии [8]. Определение в крови N-концевого фрагмента промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) помогает лечащему врачу уже на ранней стадии заподозрить поражение сердечной мышцы и развитие СН [9]. Однако не стоит забывать, что данный показатель также может повышаться на фоне перегрузки объемом левых камер сердца, что в большинстве своем характерно для он-

¹ DeSantis C, Siegel R, Jemal R, et al. American Cancer Society. Global Cancer Facts and Figures. American Cancer Society: Atlanta, GA; 2007. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/global.html>.

Таблица 1

Критерии СН, обусловленные применением препаратов, обладающих кардиотоксичностью

	Степень тяжести	Проявления
Симптомная (симптоматическая) СН	Очень тяжелая	Необходимость в инотропной поддержке, механических устройствах поддержки ЛЖ или трансплантации сердца
	Тяжелая	Госпитализация по причине СН
	Средняя	Интенсификация терапии СН, диуретической терапии
	Легкая	Легкие симптомы СН, не требующие интенсификации терапии
Бессимптомная СН	Тяжелая	Снижение ФВ ЛЖ <40%
	Средняя	Снижение ФВ ЛЖ $\geq 10\%$ при исходном уровне ФВ ЛЖ 40-49% или снижение ФВ ЛЖ <10% при исходном уровне ФВ ЛЖ 40-49% и снижение GLS >15% от исходного значения или повышение кардиоспецифичных ферментов
	Легкая	ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ и снижение GLS >15% от исходного значения и/или повышение кардиоспецифичных ферментов

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, GLS — глобальная деформация левого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии (Global Longitudinal Strain).

когематологических больных и проводимой массивной гидратации пациентов.

Магнитно-резонансная томография сердца является высокотехнологичным методом обследования и позволяет оценить структурно-функциональное состояние сердечной мышцы. При этом существенным плюсом является отсутствие дополнительной лучевой нагрузки. Использование режимов с оцен-

кой отсроченного накопления гадолиния позволяет оценить наличие фиброза миокарда, что немаловажно для проведения дифференциальной диагностики генеза СН.

Необходимо отметить такой метод, как изотопная вентрикулография (MUGA), которая позволяет с высокой точностью верифицировать фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, однако она не лишена определенных недо-

Тиотриазолин® ОДИН ПРЕПАРАТ - ДВОЙНОЙ РЕЗУЛЬТАТ!

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ЦИТОПРОТЕКТОР
С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ДЕЙСТВИЯ

ВКЛЮЧЕН В РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП
И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ
РИСКАМИ^{1,5}

- Уникальный механизм кардиопротекторного и гепатопротекторного действия⁴
- Универсальный подход к лечению коморбидного пациента с НАЖБП и сердечно-сосудистыми рисками^{2,3,5}



1) Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотриазолин таблетки РУ ЛП-001998 от 08.02.2013 (Дата переформирования 25.06.2020) и Тиотриазолин ампулы РУ ЛП-006907 от 07.04.2021. Полная инструкция: <https://grls.rosminzdrav.ru>; 2) А.В. Полушина, Е.В. Винницкая, Д.С. Бордин, Ю.Г. Сандлер. Неалкогольная жировая болезнь печени у коморбидных пациентов: опыт терапии с использованием Тиотриазолина. Эффективная фармакотерапия (Гастроэнтерология). 2018;3:20-25; 3) Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А. Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля: Кардиология в Беларуси, 2012;2(21):87-94; 4) Мазур И.А. и соавт. Тиотриазолин, тизодарон в лечении сердечно-сосудистой патологии. Монография, 2012, 300 с; 5) Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Симаненков В.И., Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Лутаенко Е.А., Кравчук Ю.А., Балукова Е.В. Возможности полиотропной терапии тиотриазолином у пациентов с неалкогольным стеатогепатозом и сердечно-сосудистыми факторами риска. Результаты наблюдательной программы «Тригон-1». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2020;(8):10-18.

Таблица 2

Сводная таблица сравниваемых параметров в исследуемых группах (M±SD)

	1 группа (n=27)		2 группа (n=23)		p
Показатель	Исходно	После	Исходно	После	
Одышка (%)	–	7 (25,9%)	–	3 (13%)	p<0,05
Отеки (%)	–	12 (44,4%)	–	5 (21,7%)	p<0,05
ЧСС, уд. в мин	74,1±8,8	80,7±8,3	72,1±8,5	79,6±8,1	–
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,6±4,2	9,4±4,4	11,9±4,3	8,8±4,7	–
ЛДГ, Ед/л	319,3±36,8	184,6±38,4	297,65±36,1	175,3±29,6	–
АЛТ, Ед/л	39,1±4,4	58,8±5,3	39,4±5,7	24,3±5,5	p<0,05
АСТ, Ед/л	28,5±3,6	50,7±3,3	26,2±3,2	25,3±3,8	p<0,05
КФК общее, Ед/л	165,4±10,1	183,5±8,5	175,4±8,9	159,2±5,4	p<0,05
КФК-МВ, ммоль/л	18,3±1,8	25,9±4,9	18,6±1,7	16,5±2,6	p<0,05
ТрI, нг/л	8,4±1,16	12,7±1,1	8,1±1,9	7,1±1,1	p<0,05
NT-proBNP, пг/мл	166,4±44,1	225,6±52,4	161,2±34,2	112,4±41,0	p<0,05
R-R, мс	968,2±91,3	815,4±97,6	939,3±85,6	820,4±97,3	–
QT, мс	364,3±37,5	388,2±19,6	371,4±27,2	378,6±24,6	–
QTc, мс	399,4±37,9	428,7±30,5	404,4±30,9	408,6±29,7	p<0,05
КСО, мл	54,5±2,6	65,1±3,2	52,5±2,7	55,2±3,4	p<0,05
КДО, мл	115,9±4,0	131,3±4,2	115,6±4,2	130,7±4,3	–
ФВ, %	55,4±2,5	51,2±2,1	54,2±2,9	53,0±2,1	p<0,05
объем ЛП, см ³	46,6±1,8	57,9±1,7	47,8±2,4	57,6±4,1	–
Е/А	1,25±0,29	1,09±0,24	1,26±0,23	1,19±0,25	p<0,05

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, КДО — конечный диастолический объем левого желудочка, КСО — конечный систолический объем левого желудочка, КФК — креатинфосфокиназа, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — левое предсердие, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, Е/А — отношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения желудочков, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида, ТрI — тропонин I.

статков, основным из которых можно считать дополнительную лучевую нагрузку и невозможность оценки всех аспектов сократимости миокарда ЛЖ [10].

В качестве профилактики нам рекомендуют контролировать факторы риска ССЗ, такие как цифры артериального давления, с рекомендованным уровнем <140/90 мм рт.ст., уровень общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности (<1,8 ммоль/л при высоком риске и <1,4 ммоль/л при очень высоком риске ССЗ), уровень гликированного гемоглобина (<7%, а при возрасте старше 75 лет — 7,5-8%) [5, 6]. Также рекомендованы дозированная регулярная физическая нагрузка 3-5 раз в нед. общей продолжительностью 150 мин. В качестве медикаментозной профилактики рекомендовано строгое соблюдение доз противоопухолевых препаратов, в особенности антрациклинов, а при возможности использование "безантрациклиновых" схем противоопухолевой терапии. В качестве поддержания сердечно-сосудистой системы рекомендовано использование таких групп препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента каптоприл, эналаприл, лизиноприл, рамиприл, трандолаприл, периндоприл; бета-адреноблокаторы бисопролол, метопролол-сукцинат, небиволол, карведилол; блокаторы рецепторов к ангиотензину II кандесартан, лозартан, валсартан, телмисартан; антагонисты альдостерона

спиронолактон, эплеренон; статины симvastатин, аторvastатин, розувastатин; сердечные гликозиды. С другой стороны, для профилактики СН на фоне приема антрациклинов рекомендован к применению препарат дексразоксан². Механизм кардиопротекторного действия до конца не ясен. Дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железо, медь), что нарушает образование комплекса антрациклин-железо и снижает образование свободных радикалов кислорода, обладающих кардиотоксичностью. Метаанализ показал, что дексразоксан снижал риск развития СН на 82% [11].

Таким образом, с точки зрения кардиолога, данный набор рекомендаций является стандартным и широко используется в общепринятой практике. К сожалению, не предложено каких-либо новых прорывных препаратов для лечения и профилактики СН у онкогематологических больных.

Цель исследования — провести оценку эффективности морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (тиотриазолина) в качестве кардиопротектора у больных неходжкинскими лимфомами, получавших химиотерапевтическое лечение с включением антрациклинов.

² U. S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability. FDA statement on dexrazoxane. Jul 20, 2011.

Материал и методы

Всего в исследование было включено 50 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, которые получали курсовую противоопухолевую химиотерапию по поводу основного заболевания. Больные с выраженными проявлениями СН исключались из исследования. Пациенты были разделены на 2 группы, 1 группа (n=27), получавшая стандартную химиотерапию, и 2 группа (n=23), получавшая тиотриазолин в качестве кардиопротектора. Обе группы были сходны по полу, возрасту, сопутствующими заболеваниями. Курсовая противоопухолевая химиотерапия проводилась по схемам: СНОР (циклофосфан — 750 мг/м², 1-й день, внутривенно; доксорубин — 50 мг/м², 1-й день, внутривенно; винкристин — 1,4 мг/м², 1-й день, внутривенно; преднизолон — 60 мг/м² перорально, 1-5-й дни), R-СНОР (СНОР+ритуксимаб). Цикл химиотерапии повторялся каждый 21 день, всего 8 циклов. В составе приведенных антрациклинсодержащих схем полихимиотерапии использовался доксорубин, который преимущественно обуславливает проявления кардиотоксичности. Суммарная доза доксорубина составила 683,0±108,0 мг/м². На начальном этапе и по завершении химиотерапии проводилось исследование, включавшее в себя: клиническое обследование и оценку качества жизни с помощью опросника SF-36, определение уровня тропонина I и NT-proBNP, электрокардиографию, эхокардиографию. Все пациенты подписывали типовую форму информированного согласия на обработку персональных данных. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской Декларации. Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ IBM SPSS v. 20 (IBM, США). Применялись следующие процедуры и методы статистического анализа: определение числовых характеристик переменных; оценка значимости различий количественных показателей в связанных выборках по критерию Уилкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test); оценка нормальности распределения признаков проводилась с помощью W-критерия Шапиро-Уилка. Для проверки гипотез о равенстве использовался t-критерий Стьюдента при нормальном распределении непрерывной переменной или критерий Манна-Уитни при отсутствии нормальности. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными (в %) частотами, количественные показатели описывались средними значениями (m) и стандартными отклонениями (SD), если имели нормальное распределение, и медианами и межквартильными промежутками Me [LQ; HQ] — в противном случае. Пороговый уровень значимости статистических выводов составлял p=0,05.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного анализа клинических, инструментально-лабораторных данных у пациентов в 1 и 2 группах выделены параметры, которые значимо изменялись в ходе проведения курсовой химиотерапии. Данные представлены в таблице 2.

Таким образом, установлено, что отдельные клинические признаки, такие как частота сердечных сокращений, лабораторные маркеры (уровень лейкоцитов, лактатдегидрогеназа), электрокардиографический показатель — интервал R-R, а также QT, эхокардиографические (конечный диастолический объем, объем левого предсердия) показатели, не имели достоверных отличий в сравниваемых группах. С другой стороны, отмечались статистически значимые отличия (p<0,05) по таким показателям, как степень выраженности одышки и отеков нижних конечностей, лабораторным показателям (аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, уровень тропонина I, NT-proBNP), инструментальным показателям (корригированный интервал QT, конечный систолический объем, ФВ ЛЖ, соотношения E/A). Полученные результаты свидетельствуют о клиническом, лабораторном и инструментальном преимуществе исследуемого препарата. Таким образом, можно говорить о кардиопротективном эффекте тиотриазолина, который назначался в качестве сопутствующей терапии на фоне химиотерапии. Полученные в нашем исследовании данные соответствуют данным научных работ, в которых также отмечалось повышение уровня NT-proBNP после химиотерапии у онкогематологических больных [12]. Отмечено, что антрациклинсодержащая химиотерапия связана с электрофизиологическими изменениями и приводила к статистически значимому удлинению интервала QT и QTc с увеличением количества пациентов с нарушениями процессов реполяризации, однако применение тиотриазолина показало эффективность в стабилизации корригированного интервала QT, а также ФВ ЛЖ и соотношения E/A. Исследование Thavendiranathan P, et al. показано, что снижение глобального продольного стрейна предшествует снижению ФВ ЛЖ и сохраняется на протяжении каждого последующего цикла химиотерапии. Кроме того, отмечено, что раннее снижение на 10-15% глобального продольного стрейна в процессе лечения онкологических заболеваний с применением антрациклинсодержащих схем химиотерапии является показателем субклинической дисфункции ЛЖ и в дальнейшем указывает на высокий риск развития СН [7, 13].

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что наиболее значимыми маркерами антрациклиновой кардиотоксичности при проведении

курсовой противоопухолевой химиотерапии, содержащей антрациклины, являются: биохимические кардиоспецифические ферменты (креатинфосфокиназа, креатинфосфокиназа-MB, NT-проBNP, тропонин I), параметры диастолической дисфункции (Е/А). Использование тиотриазолина позволяет предотвратить и замедлить процессы сердечно-сосудистого континуума, приводящие к появлению СН или декомпенсации, существующей у данной категории

больных. Требуется дополнительные исследования оптимальных схем введения тиотриазолина для максимально эффективной кардиопротекции при проведении различных алгоритмов химиотерапии у онкологических больных.

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

Литература/References

- Ovchinnikov AG, Vitsenya MV, Ageev FT. The role of a cardiologist in the management of patients receiving anthracyclines. Early detection and prevention of anthracycline cardiomyopathy. *Journal of Heart Failure*. 2015;16(6):396-404. (In Russ.) Овчинников А.Г., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. Роль кардиолога в ведении больных, получающих антрациклины. Раннее выявление и профилактика антрациклиновой кардиомиопатии. *Журнал Сердечная недостаточность*. 2015;16(6):396-404. doi:10.18087/rhfj.2015.6.2159.
- Kazyulin AN, Welscher LZ, Koroleva IA, Kucheryavy 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.
- Auner HW, Tinchon C, Linkesch W, et al. Prolonged monitoring of troponin T for the detection of anthracycline cardiotoxicity in adults with hematological malignancies. *Ann Hematol*. 2003;82:218-22.
- Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211.
- Lyon AR, López-Fernández T, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac244.
- Chazova IE, Ageev FT, Aksenova AV, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of cardiovascular complications in antitumor therapy (2022). *Eurasian Journal of Cardiology*. 2022;(1):6-79. (In Russ.) Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;(1):6-79. doi:10.38109/2225-1685-2022-1-6-79.
- 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(25 Pt A):2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
- Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann. Oncol*. 2020;31(2):171-90. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.023.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*. 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehf.592.
- Čelutkienė J, Pudi R, López-Fernández T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC) [Eur J Heart Fail. 2020;22(9):1504-24. doi:10.1002/ehf.1957.
- van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LC. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2011;2011(6):CD003917. doi:10.1002/14651858.CD003917.pub4.
- Urbanova D, Urban L, Simkova I, et al. Long-term cardiac effects of treatment for childhood leukemia. *Neoplasma*. 2010;57:179-83.
- Vasyuk YuA, Gendlin GE, Emelina EI, et al. 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.) Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И. и др. 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.

Влияние терапии внутривенным карбоксималтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Лапшин А. А.

Цель. Оценить динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса (ХСННФВ) и дефицитом железа (ДЖ) после терапии карбоксималтозатом железа (ЖКМ).

Материал и методы. Критерии включения: фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 40\%$, ДЖ (ферритин < 100 нг/мл или ферритин $100-299$ нг/мл при коэффициенте насыщения трансферрина железом $< 20\%$), уровень гемоглобина от 100 до 140 г/л, масса тела > 70 кг, получение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в рекомендуемых дозах в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Российского общества кардиологов. Медиана возраста $67 \pm 11,7$ лет, 83% — мужчины, медиана ФВ ЛЖ 29% , медиана N-концевого промозгового натрийуретического пептида 315 нг/мл. Пациенты были рандомизированы методом конвертов. Первую группу составили 19 пациентов, получивших терапию 1500 мг ЖКМ внутривенно за 2 введения с интервалом в одну неделю между инъекциями в дополнение к ОМТ. Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших ОМТ без назначения ЖКМ.

Всем пациентам проводили стандартное эхокардиографическое исследование, дополнительно определяли показатели неинвазивной миокардиальной работы ЛЖ непосредственно перед включением в исследование и через 3 мес. **Результаты.** У первой группы пациентов на фоне терапии ЖКМ выявлено увеличение ФВ ЛЖ ($29,1 \pm 10,3$ vs $35,4 \pm 11,1$; $p=0,001$), систолической экскурсии фиброзного кольца митрального клапана ($1,2 (1;1,6)$ vs $1,5 (1,3;1,9)$, $p=0,001$), глобальной продольной деформации ЛЖ ($-7 (-5;-8)$ vs $-8 (-6;-11)$, $p=0,007$) и неинвазивных показателей миокардиальной работы (глобальный индекс миокардиальной работы (826 ± 314 vs 1041 ± 354), $p=0,0001$; глобальная конструктивная работа (1173 ± 388 vs 1435 ± 405), $p=0,0001$; эффективность глобальной работы ($85 (82;87)$ vs $86 (82;88)$, $p=0,017$)).

В группе ОМТ не было выявлено достоверных изменений изучаемых параметров.

Заключение. У пациентов с ХСННФВ и ДЖ, получавших ЖКМ, было выявлено достоверное увеличение систолической функции ЛЖ, включая неинвазивные индексы миокардиальной работы, по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, дефицит железа, миокардиальная работа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия.

Кобалава Ж. Д. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ, зав.

кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПК МР МИ, ORCID: 0000-0002-5873-1768, Сафарова А. Ф. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ, ORCID: 0000-0003-2412-5986, Лапшин А. А.* — ассистент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики МИ, ORCID: 0000-0002-4308-4764.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

lapshin_aa@pfur.ru

ДЖ — дефицит железа, ЖКМ — карбоксималтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСННФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, деленное на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

Рукопись получена 13.12.2022

Рецензия получена 02.01.2023

Принята к публикации 09.01.2023



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Сафарова А. Ф., Лапшин А. А. Влияние терапии внутривенным карбоксималтозатом железа на динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5310. doi:10.15829/1560-4071-2023-5310. EDN JFDGEN

Influence of intravenous ferric carboxymaltose on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Lapshin A. A.

Aim. To assess non-invasive parameters of left ventricular (LV) myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HrEF) and iron deficiency (ID) after ferric carboxymaltose (FCM) therapy.

Material and methods. There were following inclusion criteria: LV ejection fraction (EF) $\leq 40\%$; body > 70 kg, receiving best medical therapy (BMT) in recommended doses in accordance with the guidelines of the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology. Median age was $67 \pm 11,7$ years (men, 83%), while median LVEF and N-terminal pro-brain natriuretic peptide was 29% and 315 ng/ml, respectively. Patients were randomized by the envelope method. The first

group consisted of 19 patients who received therapy with intravenous FCM 1500 mg in 2 injections with an interval of one week between injections in addition to BMT. The control group consisted of 16 patients who received BMT without FCM.

All patients underwent a standard echocardiography, and non-invasive LV myocardial work was assessed immediately before inclusion in the study and after 3 months.

Results. In the first group of patients receiving FCM therapy, an increase in LVEF ($29,1 \pm 10,3$ vs $35,4 \pm 11,1$; $p=0,001$), mitral annular plane systolic excursion ($1,2 (1;1,6)$ vs $1,5 (1,3;1,9)$, $p=0,001$), LV global longitudinal strain ($-7 (-5;-8)$ vs

(-6;-11), $p=0,007$) and non-invasive indicators of myocardial work (global work index (826 ± 314 vs 1041 ± 354), $p=0,0001$; global constructive work (1173 ± 388 vs 1435 ± 405), $p=0,0001$; global work efficiency (85 ($82;87$) vs 86 ($82;88$), $p=0,017$)).

There were no significant changes in the studied parameters in the BMT group.

Conclusion. Patients with HFrEF and ID treated with FCM showed a significant increase in LV systolic function, including non-invasive myocardial work parameters, compared with the control group.

Keywords: heart failure with reduced ejection fraction, iron deficiency, myocardial work.

Relationships and Activities: none.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Safarova A. F. ORCID: 0000-0003-2412-5986, Lapshin A. A.* ORCID: 0000-0002-4308-4764.

*Corresponding author: lapshin_aa@pfur.ru

Received: 13.12.2022 **Revision Received:** 02.01.2023 **Accepted:** 09.01.2023

For citation: Kobalava Zh. D., Safarova A. F., Lapshin A. A. Influence of intravenous ferric carboxymaltose on non-invasive parameters of left ventricular myocardial work in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5310. doi:10.15829/1560-4071-2023-5310. EDN JFDGEN

Эхокардиография (ЭхоКГ) является ключевым методом диагностики и оценки прогноза у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) [1]. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) — главный параметр, определяющий фенотипы СН, подходы к медикаментозному и аппаратному лечению [2]. Тем не менее этот показатель имеет ряд патофизиологических и методологических ограничений и высокую межоператорскую и интраоператорскую вариабельность [3]. В то же время ФВ ЛЖ значительно зависит от условий преднагрузки и постнагрузки и не является синонимом систолической функции ЛЖ. ФВ ЛЖ репрезентативна только для оценки работы циркулярного слоя волокон миокарда и не отражает функциональное состояние продольного и радиального слоёв.

Современная ЭхоКГ позволяет отслеживать особые зоны интереса — пятна (спекл-трекинг), и оценивать глобальную продольную деформацию миокарда (GLS) [4]. Вычисления по этой методике происходят в полуавтоматическом режиме, что снижает меж- и интраоператорскую вариабельность [5]. Дальнейшее развитие двухмерной спекл-трекинг привело к разработке методов неинвазивной оценки миокардиальной работы, учитывающих постнагрузку [6]. Появление трёхмерной спекл-трекинг позволило оценивать движения пятен, которые ранее были вне поля зрения двухмерного сечения; так стало возможным в дополнение к продольной деформации оценить циркулярную (GCS) и радиальную (GRS) деформации, а также скручивание (Twist, Torsion) ЛЖ [7]. В настоящее время проводится активное изучение преимуществ новых ЭхоКГ-методик и их валидация [8]. В будущем на их основе предполагается пересмотр фенотипов СН и формирование новых подходов к лечению [9].

Одной из распространённых сопутствующих патологий у пациентов с СН является дефицит железа (ДЖ), который ассоциирован со снижением качества жизни и худшим прогнозом [10]. Лечение с использованием карбоксималтозата железа (ЖКМ) достоверно улучшает качество жизни и снижает риск

повторных госпитализаций у пациентов с декомпенсацией СН [11]. Существуют данные об увеличении ФВ ЛЖ у пациентов с СН и ДЖ после терапии ЖКМ [12]. Актуальным является изучение влияния терапии ЖКМ на показатели деформации миокарда и неинвазивные индексы миокардиальной работы.

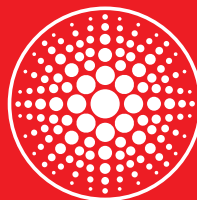
Цель исследования: оценить динамику показателей неинвазивной миокардиальной работы ЛЖ у пациентов с хронической СН с низкой ФВ (ХСНнФВ) и ДЖ после терапии ЖКМ.

Материал и методы

Критерии включения: ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, ДЖ (ферритин < 100 нг/мл или ферритин $100-299$ нг/мл при коэффициенте насыщения трансферрина железом $< 20\%$), уровень гемоглобина от 100 до 140 г/л, масса тела > 70 кг, получение оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) в рекомендуемых дозах в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и Российского общества кардиологов [10, 13]. Медиана возраста $67\pm 11,7$ лет, 83% — мужчины, медиана ФВ ЛЖ 29% , медиана N-концевого промозгового натрийуретического пептида 315 нг/мл. Пациенты были рандомизированы методом конвертов. Первую группу составили 19 пациентов, получивших терапию 1500 мг ЖКМ внутривенно за 2 введения с интервалом в одну неделю между инъекциями в дополнение к ОМТ. Контрольную группу составили 16 пациентов, получавших ОМТ без назначения ЖКМ.

Критерии не включения: гиперчувствительность к любому веществу в составе ЖКМ, приобретённое перенасыщение железом или гемотрансфузия в анамнезе, острый инфаркт миокарда в течение 180 дней до включения в исследование, тяжёлые пороки клапанов сердца, цирроз печени.

Всем пациентам выполнено стандартное физическое, лабораторное и инструментальное обследование при поступлении. Дополнительно определяли уровень гемоглобина, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом и железа сыворотки при включении в исследование и через 3 мес.



Железная защита полноценной жизни



**ВЫСОКОДОЗНЫЙ
внутривенный
препарат железа¹**



**ВЫСОКОСТАБИЛЬНЫЙ
комплекс железа¹**



**НЕДЕКСТРАНОВЫЙ
состав¹**



**1 Быстрый гематологический
ответ¹⁻⁴**

**2 Благоприятный
профиль переносимости
и безопасности^{1, 2, 4-6}**

**3 Убедительная
доказательная база⁷⁻³⁵**

**4 Может уменьшать симптомы СН^{36, 37}, улучшать
функциональные возможности^{36, 37}, переносимость
физических нагрузок^{37, 38} и качество жизни пациентов^{37, 39} с СН**

**5 Может снижать частоту госпитализаций и увеличивать
время до первой госпитализации пациентов с СН³⁹**

1. Funk F., et al. Arzheim. Forsch. 2010; 60 (6a): 345–53. 2. Neiser S., et al. Int. J. Mol. Sci. 2016; 17: 1185. 3. Beshara S., et al. Br. J. Haematol. 2003. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Феринжект®, раствор для в/в введения 50 мг/мл, регистрационное удостоверение: ЛРС-008848/10 от 30.08.2010. 5. Toblli J.E., et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2010; 25: 3631–40. 6. Toblli J.E. et al. Drug Res (Stuttg) 2015; 65: 354–60. 7. Anker SD et al. NEJM. 2009;361:2436–2448. 8. Ponikowski P et al. Eur Heart J. 2015;36:657–668. 9. Van Veldhuisen DJ et al. Circulation. 2017;136:1374–1383; 10. Ponikowski P et al. The Lancet. 2020;396(10266):1895–1904; 11. Kulnigg S et al. Am J Gastroenterol. 2008;103:1182–1192; 12. Evstatiev R et al. Clinical Gastro Hepatol. 2013;11:269–277. 13. Evstatiev R et al. Gastroenterol. 2011;141(3):846–853. 14. Kulnigg-Dabsch S et al. Inflamm Bowel Dis. 2013;19:1609–1616. 15. Qunibi WY et al. Nephrol Dial Transplant. 2011;26:1599–1607. 16. Charytan C et al. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:953–964. 17. Onken JE et al. Nephrol Dial Transplant. 2014;29:833–842. 18. Macdougall IC et al. Nephrol Dial Transplant 2014;29(11):2075–2084. 19. Ikuta K. et al. Int J Hematol. 2019;109(1):41–49. 20. Van Wyck DB et al. Obstet Gynecol. 2007;110:267–278. 21. Breyman C et al. J Perinat Med. 2017;45:443–453. 22. Seid MH et al. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(4):435.e1–7. 23. Van Wyck DB et al. Transfusion. 2009;49:2719–2728. 24. Favrat B et al. PLoS ONE. 2014;9(4):e94217. 25. Breyman C et al. Int J Gynaecol Obstet 2008; 101: 67–73. 26. Seid MH et al. Anemia. 2017;Article ID:9642027. 27. Allen RP et al. Sleep Med. 2011;12(9):906–913. 28. Trenkwalder C et al. Mov Disord. 2017;32(10):1478–1482. 29. Hedenus M et al. Med Oncol. 2014;31(12):302. 30. Bailie GR et al. Hemodialysis Int. 2010;14:47–54. 31. Geisser P and Banké-Bochita J. Arzheim Forsch. 2010;60(6a):362–372. 32. Barish CF et al. Anemia. 2012;Article ID:172104. 33. Hussain I et al. Anemia. 2013;Article ID:169107. 34. Onken JE et al. Transfusion. 2014;54:306–315. 35. Boomershine CS et al. Rheumatol Ther. 2018;5:271–281. 36. Anker S.D., et al. NEJM 2009; 361: 2436–48. 37. Ponikowski P, et al. Eur Heart J 2015; 36: 657–68. 38. Van Veldhuisen D.J., et al. Circulation 2017; 136: 1374–83. 39. Jankowska E.A., et al. Eur Heart J. 2021.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®

Регистрационный номер: ЛРС-008848/10. Торговое наименование: ФЕРИНЖЕКТ® / FERINJECT®. Группировочное (химическое) наименование: железа карбоксимальтозат. Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения 50 мг/мл. Показания к применению: лечение дефицита железа (включая железодефицитную анемию) в том случае, когда пероральные препараты железа неэффективны или не могут быть использованы. Диагноз должен быть подтвержден лабораторными исследованиями; лечение дефицита железа при необходимости быстрого восполнения уровня железа. Противопоказания: применение препарата Феринжект® противопоказано в следующих случаях: повышенная чувствительность к комплексу железа карбоксимальтозата, раствору железа карбоксимальтозата или к любому из компонентов препарата; анемия, не связанная с дефицитом железа, например, другая микроцитарная анемия; признаки перегрузки железом или нарушение утилизации железа; беременность (I триместр); детский возраст до 14 лет. С осторожностью: препарат Феринжект® следует применять с осторожностью у пациентов с печеночной и почечной недостаточностью, острой или хронической инфекцией, астмой, экземой или атопическими аллергиями. Рекомендуется контролировать применение препарата Феринжект® у беременных женщин (II–III триместр). Побочное действие: нежелательные реакции, сообщения о которых были получены в ходе проведения клинических исследований, а также в постмаркетинговый период, встречающиеся часто (≥ 1/100 и < 1/10): гиповолемия, головная боль, головокружение, «приливы» крови к лицу, артериальная гипертензия, тошнота, реакции в области инъекции/инфузии. Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение / Компания, осуществляющая выпускующий контроль качества: Вифор (Интернэшнл) Инк., Рехенштрассе 37, CH-9014 Ст. Галлен, Швейцария. Организация, принимающая претензии потребителей: Представительство АО «Вифор (Интернэшнл) Инк.» (Швейцария): 125047, г. Москва, ул. Бутырский Вал, д. 10, здание А, этаж 15, офис 36а, БЦ «Белая Площадь»; телефон +7 (495) 766-25-25; электронная почта: info.mo@viforpharma.com; Интернет: www.viforpharma.ru. *Полная информация содержится в инструкции по применению.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

125047, Москва
ул. Бутырский Вал, д. 10
Тел.: +7 (495) 564-82-66
E-mail: info.mo@viforpharma.com
www.viforpharma.com

Трансторакальное ЭхоКГ исследование в двух- и трёхмерном режимах проводили на аппарате GE VIVID E90 (GE Healthcare, США) с дальнейшей постобработкой при помощи рабочей станции EchoPac™ (GE Healthcare, США).

При стандартном ЭхоКГ исследовании при рандомизации и через 3 мес. в двухмерном режиме измеряли индексированный объём левого предсердия, скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик E), в режиме тканевого доплера, скорость септального раннедиастолического пика E', скорость латерального раннедиастолического пика E', максимальную скорость трикуспидальной регургитации. ФВ ЛЖ определяли в двухмерном режиме по методу Симпсона. Измеряли систолическую экскурсию митрального и трикуспидального кольца в М-режиме (MAPSE, TAPSE).

Для расчета показателей миокардиальной работы оценивали глобальную продольную систолическую деформацию с помощью методики speckle-tracking ЭхоКГ, определяли моменты открытия и закрытия митрального и аортального клапанов с помощью импульсно-волнового доплера или визуально из трехкамерной верхушечной позиции. Перед проведением ЭхоКГ измеряли артериальное давление сфигмоманометром на плечевой артерии. С помощью методики построения кривых давление-деформация, входящей в программный пакет EchoPac (GE Healthcare, США), рассчитывали следующие показатели миокардиальной работы ЛЖ (рис. 1):

1. Индекс глобальной работы (GWI) — вся работа, совершаемая ЛЖ за период времени от закрытия до открытия митрального клапана, определяемая как площадь петли давление-деформация (мм рт.ст. %).

2. Глобальная конструктивная работа (GCW) — выполненная миокардом ЛЖ работа, способствующая изгнанию крови во время систолы (мм рт.ст. %). Конструктивная работа отражает укорочение кардиомиоцитов во время систолы и их удлинение в фазу изоволюмического расслабления.

3. Глобальная потерянная работа (GWW) — выполненная миокардом работа, которая не способствует изгнанию крови из полости ЛЖ (мм рт.ст. %). Отражает удлинение кардиомиоцитов во время систолы и их укорочение в фазу изоволюмического расслабления.

4. Эффективность глобальной работы (GWE) — отношение конструктивной работы к сумме конструктивной и потерянной работ ($GCW/[GCW+GWW]$) (%) [14].

Для оценки показателей GLS, GCS, глобальной площади деформации (GAS), Twist и Torsion выполнялась регистрация трехмерных изображений с использованием матричного датчика 4V-D с частотой 25-50 кадр/с из апикальной четырехкамерной позиции с задержкой дыхания на выдохе. Далее проводился количественный анализ трехмерных изображе-

ний на рабочей станции EchoPac™ (GE Healthcare, США) с использованием программы 4DAutoLVQ.

GLS отражает процент укорочения волокон продольного слоя миокарда ЛЖ, GCS и GRS, соответственно. GAS — это параметр, который объединяет продольные и циркулярные деформации, он обратно пропорционален GRS (систолическое утолщение и диастолическое истончение). Twist определяется как разница между апикальной и базальной ротацией в градусах, а Torsion — как Twist, деленный на размер длинной оси ЛЖ (градус/см).

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

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программ IBM SPSS Statistics 26.0 и MedCalc v16.4. Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью W-теста Шапиро-Уилка. Для оценки значимости различий количественных переменных между группами в случае нормального распределения использовался t-критерий Стьюдента, приведены средние значения и стандартное отклонение ($m \pm SD$); если данные не соответствовали нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни, приведены медианы и квартили (Me (IQR)). Для связанных выборок был использован непараметрический W-критерий Уилкоксона (ненормальное распределение) и T-критерий Стьюдента для связанных выборок (нормальное распределение). Для оценки значимости различий между качественными признаками были построены таблицы сопряженности и рассчитан χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера. При корреляционном анализе был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена для ненормального распределения и коэффициент Пирсона для нормального. Методом логистической регрессии было рассчитано отношение шансов для выявления факторов риска. На основании полученных данных построены графики Forest Plot. Значение $p < 0,05$ считали статистически достоверным.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Изначально пациенты в группах достоверно не отличались по изучаемым ЭхоКГ параметрам (табл. 2).

При повторном исследовании через 3 мес. в группе ЖКМ отмечено значимое увеличение показателей ФВ ЛЖ, MAPSE, GLS, Twist, Torsion, GWI,

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	ЖКМ (n=19)	Контрольная группа (n=16)	p
Мужчины, n (%)	17 (90%)	12 (75%)	0,379
Возраст, лет	66,1±10,6	68,2±13,2	0,630
ИМТ, кг/м ²	27,2 (24,3;31)	26,6 (25,3;30,7)	0,731
ФП, n (%)	11 (58%)	8 (50%)	0,740
Ожирение, n (%)	5 (26%)	4 (25%)	1,000
СД 2 типа, n (%)	7 (37%)	7 (44%)	0,739
САД/ДАД, мм рт.ст.	120 (114;132)/70 (56;84)	115,1 (94;131)/70 (58;79)	0,333/0,806
Гемоглобин, г/л	128,8 (120,5-137)	134,5 (119,9-139,8)	0,567
Ферритин, нг/мл	48,5 (29-78,8)	27,6 (24,1-45)	0,056
КНТЖ, %	25±11	20±7	0,114
Сывороточное железо, мкмоль/л	13,4 (11,9-15,2)	10,7 (8,8-14,8)	0,117
Креатинин, мкмоль/л	96 (82;116)	106 (100;114,5)	0,095
Натрий, ммоль/л	143,1±3,9	146,9±5,1	0,019
Калий, ммоль/л	4,7±0,6	4,7±0,4	0,887
Глюкоза, ммоль/л	5,6 (5,2;6,6)	5,8 (5,4;6,9)	0,683
NT-proBNP, пг/мл	139,1 (98,2;460,6)	353,3 (230,1;500)	0,161

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ИМТ — индекс массы тела, КНТЖ — коэффициент насыщения трансферрина железом, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Таблица 2

Исходное сравнение ЭхоКГ показателей между группами ОМТ и ЖКМ

Показатель	ЖКМ, n=19	ОМТ, n=16	p
Е, м/с	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,5-0,7)	0,442
Е/Е' avg	10,8 (9,2-12)	10,2 (7,5-18,7)	0,739
ИОЛП, см ² /м ²	51,8 (41,5-61,6)	59,9 (48-65,3)	0,502
TRmax, м/с	2,7 (2-2,9)	2,6 (1,3-2,8)	0,806
Twist, град.	3 (2-4)	2,3 (-1-4,1)	0,161
Torsion, град./см	0,9 (0,1-1)	0,3 (0-0,9)	0,193
ФВ ЛЖ, %	29,1±10,3	29,5±5,7	0,907
MAPSE, см	1,2 (1;1,6)	1,2 (0,9;1,8)	0,961
TAPSE, см	1,7 (1,2;1,9)	1,5 (1,1;2)	0,589
GLS, %	-7 (-5;-8)	-7 (-5;-7)	0,217
GCS, %	-9 (-6;-12)	-8 (-5;-10,8)	0,257
GAS, %	-13,5±6	-11,3±5,3	0,247
GRS, %	20 (11;25)	14 (8,3;21)	0,23
GWl, мм рт.ст. %	826±314	631±259	0,092
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	973±274	0,093
GWW, мм рт.ст. %	241 (113;316)	200 (157;282)	0,909
GWE, %	85 (82;87)	84 (70;87)	0,422

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, Е — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, Е/Е' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, деленное на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWl — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

GCW, GWE по сравнению с исходными значениями (табл. 3). В группе ОМТ значимых изменений изучаемых параметров выявлено не было.

По данным, полученным методом однофакторной логистической регрессии, установлено, что приём ЖКМ достоверно ассоциирован с улучшением

Таблица 3

Изменение показателей сердечной функции в группах ОМТ и ЖКМ

Показатель	ЖКМ, n=19		p	ОМТ, n=16		p
	День 0	3 мес.		День 0	3 мес.	
E	0,6 (0,5-0,9)	0,6 (0,4-0,8)	0,959	0,6 (0,5-0,7)	0,7 (0,6-0,8)	0,108
E/E' avg	10,8 (9,2-12)	11,9 (7,3-13,6)	0,221	10,2 (7,5-18,7)	10,7 (8,9-11,9)	0,386
ИОЛП	51,8 (41,5-61,6)	58,9 (34,5-79,7)	0,723	59,9 (48-65,3)	59,4 (51,5-71,4)	0,088
TRmax	2,7 (2-2,9)	2,5 (1,9-2,8)	0,144	2,6 (1,3-2,8)	2,5 (1,8-2,8)	0,422
Twist	3 (2-4)	5 (3,9-8)	0,003	2,3 (-1-4,1)	2 (0-4,6)	0,592
Torsion	0,9 (0,1-1)	1 (0,8-1)	0,018	0,3 (0-0,9)	0,3 (0-0,8)	0,75
ФВ ЛЖ	29,1±10,3	35,4±11,1	0,001	29,5±5,7	30±6,8	0,754
MAPSE	1,2 (1;1,6)	1,5 (1,3;1,9)	0,001	1,2 (0,9;1,8)	1,0 (1,1;1,9)	0,411
TAPSE	1,7 (1,2;1,9)	1,3 (1,2;2)	0,505	1,5 (1,1;2)	1,4 (0,9;2)	0,674
GLS, %	-7 (-5;-8)	-8 (-6;-11)	0,07	-7 (-5;-7)	-5,5 (-4,3;-8,5)	0,952
GCS, %	-9 (-6;-12)	-8 (-7;-11)	0,866	-8 (-5;-10,8)	-6,5 (-3,8;-10,5)	0,346
GAS, %	-13,5±6	-14,8±5,3	0,166	-11,3±5,3	-11,7±5,2	0,323
GRS, %	20 (11;25)	18 (14;22)	0,777	14 (8,3;21)	14 (11,3;19,8)	0,438
GWI, мм рт.ст. %	826±314	1041±354	0,0001	631±259	643±367	0,706
GCW, мм рт.ст. %	1173±388	1435±405	0,0001	973±274	969±424	0,943
GWW, мм рт.ст. %	241 (113;316)	279 (137;301)	0,147	200 (157;282)	178 (158;321)	0,352
GWE, %	85 (82;87)	86 (82;88)	0,017	84 (70;87)	79 (68;88)	0,086

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

Таблица 4

Однофакторная логистическая регрессия, демонстрирующая ассоциацию ЭхоКГ показателей с приёмом ЖКМ

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	Exp(B)	p	95% ДИ
ФВ ЛЖ, %	0,172	0,339	8,5	0,017	1,458-49,539
MAPSE, см	1,925	0,806	6,857	0,017	1,412-33,289
TAPSE, см	1,173	0,903	3,231	0,194	0,551-18,956
GLS, %	1,572	0,788	4,815	0,046	1,027-22,571
GCS, %	1,785	0,791	5,958	0,024	1,263-28,099
GAS, %	2,110	0,779	8,25	0,007	1,79-38,014
GRS, %	1,562	0,731	4,767	0,033	1,137-19,977
GWI, мм рт.ст. %	3,239	0,945	25,5	0,001	4,004-162,381
GCW, мм рт.ст. %	1,889	0,902	6,611	0,036	1,129-38,697
GWW, мм рт.ст. %	-1,322	0,753	0,267	0,079	0,061-1,166
GWE, %	2,719	0,903	15,167	0,012	2,585-88,99
E/E' avg	-0,375	0,983	1,455	0,703	0,212-9,984
ИОЛП, см ² /м ²	1,327	0,719	3,771	0,065	0,921-15,438
TRmax, мс	1,204	0,738	3,333	0,103	0,785-14,156
Twist, град.	1,925	0,806	6,857	0,017	1,412-33,289
Torsion, град./см	1,417	0,741	4,125	0,056	0,965-17,63

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксимальтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCW — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

систолической функции ЛЖ и неинвазивных параметров миокардиальной работы (табл. 4, рис. 1).

За 3 мес. наблюдения у пациентов в обеих группах не было выявлено нежелательных побочных явлений, связанных с приёмом препаратов железа, а также не было зафиксировано ухудшения течения СН.

Обсуждение

В нашем исследовании у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ на фоне лечения ЖКМ выявлено достоверное улучшение систолической функции ЛЖ, показателей деформации миокарда, параметра, связывающего систолическую и диастолическую функции ЛЖ — Twist и Torsion, и неинвазивных показателей миокардиальной работы. В группе ОМТ не было выявлено достоверных изменений изучаемых параметров. Ранее было продемонстрировано улучшение ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ, принимавших ЖКМ (n=565) [12]. Данные об увеличении GLS у пациентов с ХСНнФВ и ДЖ после назначения ЖКМ были опубликованы в тезисе на конгрессе ESC 2022 (С. Benavent Garcia, FER-STRAIN STUDY). Данных по Twist и неинвазивным показателям миокардиальной работы мы не нашли в отечественной и мировой литературе.

Повышение Twist и Torsion имеют большую значимость. Они одновременно показывают, насколько скрутился ЛЖ в систолу, и косвенно — сколько кинетической энергии он накопил. Эта энергия в результате раскручивания в начале диастолы приводит к формированию в полости ЛЖ отрицательного давления и возникновению эффекта "присасывания". Чем сильнее скручивание ЛЖ, тем более выражен этот эффект в диастолу [15].

Преимуществом неинвазивных индексов миокардиальной работы является наличие поправки на постнагрузку (уровень систолического артериального давления) при вычислении. Могут иметь место ситуации, при которых, например, более высокий уровень постнагрузки при повторном исследовании у одного пациента приведёт к меньшим значениям ФВ ЛЖ и GLS. Неинвазивные индексы миокардиальной работы в данной ситуации учтут изменившиеся условия постнагрузки и позволят оценить "истинную" контрактильность миокарда. Известно, что неинвазивные индексы миокардиальной работы сильно коррелируют со значениями миокардиальной работы, полученными по инвазивной методике [6]. Ранее был опубликован ряд работ, в которых изучалось прогностическое значение неинвазивных индексов миокардиальной работы [16–18].

Железо является важным компонентом биохимических реакций, происходящих во всех клетках. При понижении его содержания в организме первыми страдают наиболее функционально активные клетки. В частности, считается, что ДЖ приводит

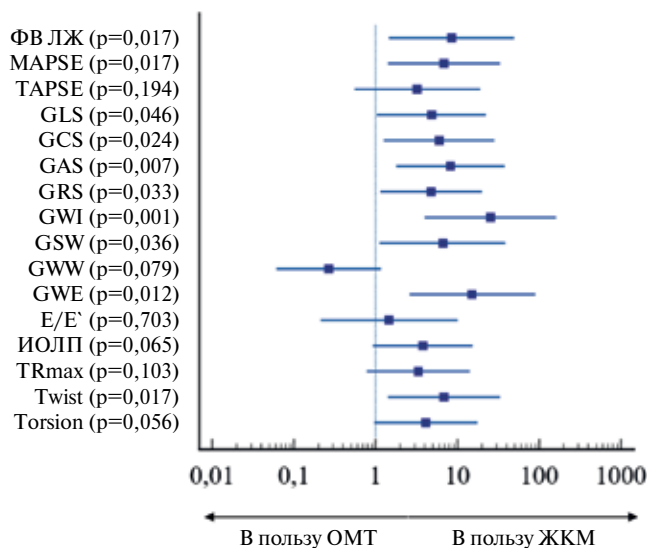


Рис. 1. Форест плот изменение показателей функции миокарда в группах ОМТ и ЖКМ.

Сокращения: ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЖКМ — карбоксималтозат железа, ЛЖ — левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ФВ — фракция выброса, E — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, E/E' avg — пиковое значение скорости трансмитрального кровотока в фазу быстрого наполнения, делённое на среднее значение скорости смещения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме, TRmax — максимальная скорость трикуспидальной регургитации, Twist — поворот, Torsion — скручивание, MAPSE — систолическое движение фиброзного кольца митрального клапана, TAPSE — систолическое движение фиброзного кольца трикуспидального клапана, GLS — глобальная продольная деформация, GCS — глобальная циркулярная деформация, GAS — глобальная деформация площади, GRS — глобальная радиальная деформация, GWI — глобальный индекс работы, GCV — глобальная конструктивная работа, GWW — Global Wasted Work, глобальная потраченная впустую работа, GWE — эффективность глобальной работы.

к снижению функционирования кислородсвязывающего белка скелетных мышц и мышцы сердца — миоглобина, а также необходимого компонента дыхательной цепи — цитохрома С [19]. В сердце человека, экспериментально лишённого железа, развивается систолическая и диастолическая дисфункция, которая сопровождается дисфункцией митохондрий в кардиомиоцитах [20]. Таким образом, ДЖ напрямую влияет на функцию кардиомиоцитов человека, нарушая митохондриальное дыхание, снижая истинную контрактильность миокарда и нарушая процессы его расслабления. Восстановление уровня внутриклеточного железа может обратить эти эффекты вспять [21].

В нашей работе мы не столкнулись с ситуацией, когда значительное повышение систолического артериального давления маскирует эффект лечения ЖКМ, но такие ситуации возможны. Поэтому целесообразно использовать неинвазивные индексы миокардиальной работы для оценки эффективности

лечения ЖКМ как наиболее чувствительные из существующих на данный момент методов ЭхоКГ.

Ограничения исследования. Ограничения нашего исследования связаны с небольшой выборкой пациентов, отсутствием слепой рандомизации и использования плацебо. Очевидна необходимость крупного рандомизированного клинического исследования, в котором бы изучали эффективность ЖКМ в отношении улучшения систолической функции ЛЖ, включая неинвазивные индексы миокардиальной работы.

Заключение

У пациентов с ХСНнФВ и ДЖ, получавших ЖКМ, было выявлено достоверное увеличение показателей систолической функции ЛЖ и неинвазивных показателей миокардиальной работы по сравнению с контрольной группой.

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

Литература/References

- Pellikka PA, She L, Holly TA, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Netw Open*. 2018;1(4):e181456. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.1456.
- Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427-520. doi:10.1093/eurheartj/ehab364Monge.
- Spitzer E, Ren B, Zijlstra F, et al. The Role of Automated 3D Echocardiography for Left Ventricular Ejection Fraction Assessment. *Card Fail Rev*. 2017;3(2):97-101. doi:10.15420/cfr.2017.14.1.
- Risum N, Ali S, Olsen NT, et al. Variability of global left ventricular deformation analysis using vendor dependent and independent two-dimensional speckle-tracking software in adults. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(11):1195-203. doi:10.1016/j.echo.2012.08.007.
- Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(2):185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J*. 2012;33(6):724-33. doi:10.1093/eurheartj/ehs016.
- Muraru D, Niero A, Rodriguez-Zanella H, et al. Three-dimensional speckle-tracking echocardiography: benefits and limitations of integrating myocardial mechanics with three-dimensional imaging. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018;8(1):101-17. doi:10.21037/cdt.2017.06.01.
- Park JJ, Mebazaa A, Hwang IC, et al. Phenotyping Heart Failure According to the Longitudinal Ejection Fraction Change: Myocardial Strain, Predictors, and Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(12):e015009. doi:10.1161/JAHA.119.015009.
- La Canna G, Scarfo I. New and old echographic parameters in heart failure. *Eur Heart J Suppl*. 2020;22(Suppl L):L86-L92. doi:10.1093/eurheartj/suaa142.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
- López-Vilella R, Lozano-Edo S, Arenas Martín P, et al. Impact of intravenous ferric carboxymaltose on heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):133-45. doi:10.1002/ehf2.13753.
- 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.
- Alekshin MN, Ivanov SI, Stepanova AI. Noninvasive assessment of left ventricular myocardial function in healthy individuals with echocardiography. *Medical Alphabet*. 2020;1(14):45-52. (In Russ.) Алехин М. Н., Иванов С. И., Степанова А. И. Неинвазивная оценка показателей миокардиальной работы левого желудочка у здоровых лиц при эхокардиографии. *Медицинский алфавит*. 2020;1(14):45-52. doi:10.33667/2078-5631-2020-14-45-52.
- Satriano A, Heydari B, Narous M, et al. Clinical feasibility and validation of 3D principal strain analysis from cine MRI: comparison to 2D strain by MRI and 3D speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(12):1979-92. doi:10.1007/s10554-017-1199-7.
- Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. Assessment of wasted myocardial work: a novel method to quantify energy loss due to uncoordinated left ventricular contractions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305(7):H996-H1003. doi:10.1152/ajpheart.00191.2013.
- Hedwig F, Nemchyna O, Stein J, et al. Myocardial Work Assessment for the Prediction of Prognosis in Advanced Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:691611. doi:10.3389/fcvm.2021.691611.
- Wang CL, Chan YH, Wu VC, et al. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2021;22(3):348-56. doi:10.1093/ehjci/jeaa162.
- Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr*. 2001;131(2S-2):568S-580S. doi:10.1093/jn/131.2.568S.
- Hoes MF, Grote Beverborg N, Kijlstra JD, et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):910-9. doi:10.1002/ejhf.1154.
- Toblli JE, Angerosa M. Optimizing iron delivery in the management of anemia: patient considerations and the role of ferric carboxymaltose. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2475-91. doi:10.2147/DDDT.S55499.



Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями

Васютин И. А.¹, Леон К.^{1,2,3}, Сафронова Т. А.⁴, Бахолдин И. Б.⁵, Баркан В. С.^{6,7}, Милягин В. А.⁸, Пронько Т. П.⁹, Талов А. В.¹⁰, Тентюков Д. Е.¹⁰, Чулков В. С.¹¹, Песков К. В.^{1,4,12}, Подзолков В. И.⁴, Соколов В. В.^{1,12}

Цель. Сравнение сердечно-лодыжечного индекса (CAVI) и нового индекса START, отражающих жесткость сосудистой стенки, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями.

Материал и методы. В многоцентровом исследовании участвовали 928 случайно выбранных пациентов, из них 403 мужчины и 525 женщин в возрасте от 18 до 89 лет, средний возраст $41 \pm 15,8$ лет. Критерием включения был возраст старше 18 лет. К критериям не включения относились: психические заболевания, тяжелые соматические и онкологические заболевания, наличие противопоказаний для проведения объемной сфигмографии с помощью аппарата Fukuda Denshi VS-1500 VaSera, отсутствие согласия пациента. Критерии исключения: лодыжечно-плечевой индекс $<1,0$ и $>1,3$. Далее по основным параметрам, полученным с помощью объемной сфигмографии, рассчитывался новый индекс START. Сопоставление значений индексов и анализ их корреляции с клиническими показателями, такими как возраст, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, пульсовое давление (ПД), индекс массы тела и частота сердечных сокращений (ЧСС), осуществлены при помощи однофакторной и множественной линейной регрессии, дисперсионного анализа, расчета коэффициента Пирсона (r), в программной среде R версии 4.0.2.

Результаты. В рамках статистического анализа выявлена высокая корреляция между индексами жесткости сосудистой стенки START и CAVI ($r=0,986$, $p<0,001$). Значения обоих индексов значимо увеличиваются с возрастом (ANOVA $p<0,001$). И START, и CAVI коррелируют со всеми исследуемыми клиническими показателями, однако у мужчин отсутствует взаимосвязь индексов с ПД и ЧСС ($p>0,05$). Согласно результатам множественной линейной регрессии, связь значений диастолического артериального давления в возрасте 30-60 лет и ПД в возрасте 18-40 лет с индексом START более выражена, чем с индексом CAVI. Однако дальнейшее исследование математической модели не выявило значимой разницы в значениях индексов для групп с повышенным давлением и без такового.

Заключение. Индекс жесткости сосудистой стенки START значимо коррелирует с индексом CAVI, не демонстрируя существенных отличий от CAVI в количественной взаимосвязи с параметрами артериального давления, индекса массы тела, ЧСС и полом в различных подгруппах исследуемых.

Ключевые слова: START индекс, жесткость артерий, жесткость сосудов, жесткость сосудистой стенки.

Отношения и деятельность: нет.

¹ООО "Эм Энд Эс Десижанс", Москва, Россия; ²ФГАУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО Российский экономический университет им. Г.В. Плеханова, Москва, Россия; ⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия; ⁵ФГУ ФИЦ ИПМ им. М.В. Келдыша РАН, Москва, Россия; ⁶ЧУЗ КБ РЖД-Медицина, Чита, Россия; ⁷ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия; ⁸ФГБОУ ВО Смоленский государ-

ственный медицинский университет Минздрава России, Смоленск, Россия;

⁹Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь;

¹⁰ООО "Мед Инн", Москва, Россия; ¹¹Южно-Уральский государственный ме-

дицинский университет, Челябинск, Россия; ¹²Научно-технологический университет "Сириус", Сочи, Россия.

Васютин И. А. — м.н.с., ORCID: 0000-0003-0594-7423, Леон К. — инженер-исследователь, м.н.с., преподаватель, ORCID: 0000-0003-3944-885X, Сафронова Т. А. — доцент кафедры факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-2647-5640, Бахолдин И. Б. — с.н.с., ORCID: 0000-0003-0928-2430, Баркан В. С. — главный специалист по функциональной диагностике, ассистент кафедры функциональной диагностики, ORCID: нет, Милягин В. А. — зав. кафедрой терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-0383-1072, Пронько Т. П. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-2126-5246, Талов А. В. — генеральный директор, ORCID: нет, Тентюков Д. Е. — коммерческий директор, ORCID: нет, Чулков В. С. — профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-0952-6856, Песков К. В. — директор, доцент, руководитель центра математического моделирования в разработке лекарств, ORCID: 0000-0003-0678-5729, Подзолков В. И. — зав. кафедрой факультетской терапии № 2 ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-0758-5609, Соколов В. В. — с.н.с., м.н.с., ORCID: 0000-0001-7066-0811.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

victor.sokolov@msdecisions.ru

АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СО — стандартное отклонение, СПВ — скорость пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, START — stiffness of arteries индекс.

Рукопись получена 11.11.2022

Рецензия получена 19.11.2022

Принята к публикации 19.12.2022



Для цитирования: Васютин И. А., Леон К., Сафронова Т. А., Бахолдин И. Б., Баркан В. С., Милягин В. А., Пронько Т. П., Талов А. В., Тентюков Д. Е., Чулков В. С., Песков К. В., Подзолков В. И., Соколов В. В. Сравнение нового индекса жесткости сосудистой стенки START с индексом CAVI, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5272. doi:10.15829/1560-4071-2023-5272. EDN IQNVXV

Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters

Vasyutin I. A.¹, Leon K.^{1,2,3}, Safronova T. A.⁴, Bakholdin I. B.⁵, Barkan V. S.^{6,7}, Milyagin V. A.⁸, Pronko T. P.⁹, Talov A. V.¹⁰, Tentyukov D. E.¹⁰, Chulkov V. S.¹¹, Peskov K. V.^{1,4,12}, Podzolkov V. I.⁴, Sokolov V. V.^{1,12}

Aim. To compare the cardio-ankle vascular index (CAVI) and the novel START vascular stiffness index and assess their values and correlations with clinical parameters.

Material and methods. This multicenter study included 928 (403 men and 525 women) randomly selected patients, aged 18 to 89 years (mean age, 41±15,8 years). Inclusion criteria were age over 18 years. There were following exclusion criteria: mental disorder, severe somatic diseases and cancer, contraindications for volume sphygmography using the Fukuda Denshi VS-1500 VaSera system, no patient consent, ankle-brachial index <1,0 and >1,3. Further, according to the main parameters obtained using volum sphygmography, a novel START index was calculated. Comparison of index values and analysis of their correlation with clinical indicators, such as age, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, pulse pressure (PP), body mass index and heart rate (HR), were carried out using simple and multiple linear regression, dispersion analysis, calculation of the Pearson coefficient (r), in the software environment R version 4.0.2.

Results. Statistical analysis revealed a high correlation between START and CAVI indices ($r=0,986$, $p<0,001$). The values of both indices increase significantly with age (ANOVA $p<0,001$). Both START and CAVI correlate with all studied clinical parameters. However, in men, there was no relationship of the indices with PP and HR ($p>0,05$). According to multiple linear regression, the relationship between diastolic blood pressure at the age of 30-60 years and PP at the age of 18-40 years with the START index is more pronounced than with the CAVI index. However, further study of the mathematical model did not reveal a significant difference in the index values for groups with and without high blood pressure.

Conclusion. The START vascular stiffness index significantly correlates with the CAVI index, showing no significant differences from CAVI in quantitative relationships with blood pressure, body mass index, heart rate, and sex in various subgroups of the subjects.

Keywords: START index, arterial stiffness, vascular stiffness.

Relationships and Activities: none.

¹OOO M&S Decisions, Moscow, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; ³Plekhanov Russian University of Economics, Moscow, Russia; ⁴I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia; ⁵Keldysh Institute of Applied Mathematics, Moscow, Russia; ⁶Clinical Hospital RZD-Medicine, Chita, Russia; ⁷Chita State Medical Academy, Chita, Russia; ⁸Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia; ⁹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus; ¹⁰OOO Med Inn, Moscow, Russia; ¹¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia; ¹²Sirius University of Science and Technology, Sochi, Russia.

Vasyutin I. A. ORCID: 0000-0003-0594-7423, Leon K. ORCID: 0000-0003-3944-885X, Safronova T. A. ORCID: 0000-0002-2647-5640, Bakholdin I. B. ORCID: 0000-0003-0928-2430, Barkan V. S. ORCID: none, Milyagin V. A. ORCID: 0000-0003-0383-1072, Pronko T. P. ORCID: 0000-0003-2126-5246, Talov A. V. ORCID: none, Tentyukov D. E. ORCID: none, Chulkov V. S. ORCID: 0000-0002-0952-6856, Peskov K. V. ORCID: 0000-0003-0678-5729, Podzolkov V. I. ORCID: 0000-0002-0758-5609, Sokolov V. V.* ORCID: 0000-0001-7066-0811.

*Corresponding author: victor.sokolov@msdecisions.ru

Received: 11.11.2022 **Revision Received:** 19.11.2022 **Accepted:** 19.12.2022

For citation: Vasyutin I. A., Leon K., Safronova T. A., Bakholdin I. B., Barkan V. S., Milyagin V. A., Pronko T. P., Talov A. V., Tentyukov D. E., Chulkov V. S., Peskov K. V., Podzolkov V. I., Sokolov V. V. Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index, assessment of their values and correlations with clinical parameters. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5272. doi:10.15829/1560-4071-2023-5272. EDN IQNVXV

Ключевые моменты

- Новые разработки в оценке жесткости артерий — START индекс.
- Сравнение нового показателя жесткости сосудов START индекс с индексом CAVI.
- Индекс жесткости сосудистой стенки START значимо коррелирует с индексом CAVI.

Key messages

- Novel solution in the assessment of arterial stiffness is START index.
- Comparison of the novel START vascular stiffness index with the CAVI index.
- The START vascular stiffness index significantly correlates with the CAVI index.

Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения ежегодно во всем мире ~32% смертей являются следствием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ)¹. В России доля смертей от ССЗ значительно опережает общемировые тренды; так, в 2021г она достигла 47%². Своевременное выявление факторов риска развития ССЗ и их стратифика-

ция в нашей стране является одним из приоритетов в профилактике преждевременной смертности. В течение последних десятилетий в качестве показателя, позволяющего стратифицировать риск возникновения ССЗ, особый интерес вызывает измерение жесткости сосудистой стенки или артериальной жесткости. Важность этих показателей как прогностических факторов ССЗ и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений была оценена и подтверждена во многих исследованиях [1]. Во Фрэммингемском исследовании было показано, что увеличение скорости пульсовой волны (СПВ), маркера артериальной жестко-

¹ WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (29 August 2022).

² Алексеева Е. Российская сердечно-сосудистая катастрофа. Здоровье. Независимая газета. https://www.ng.ru/health/2021-05-18/8_8150_catastrophe.html (29 August 2022).

сти, на единицу увеличивает риск возникновения первого тяжелого сердечно-сосудистого осложнения на 48% [2].

Измерения СПВ на каротидно-фemorальном участке и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) указаны в клинических рекомендациях в качестве основных методов оценки жесткости сосудистой стенки [3]. Несмотря на подтвержденный вклад в стратификацию сердечно-сосудистого риска, данные показатели имеют ряд недостатков, а именно: трудоемкость измерения, оператор-зависимость и влияние уровня артериального давления (АД) в момент исследования на результат измерения [4]. Чтобы преодолеть вышеуказанные проблемы при оценке артериальной жесткости, в Японии в 2004г был разработан сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (CAVI) [5]. Индекс CAVI является модифицированным индексом жесткости сосудов β . Индекс β является менее чувствительным к уровню АД на момент измерения и по формуле Браунвелла-Хилла может быть выражен через СПВ:

$$\beta = \ln \left(\frac{\text{САД}}{\text{ДАД}} \right) \cdot \frac{D}{\Delta D} = \ln \left(\frac{\text{САД}}{\text{ДАД}} \right) \times \frac{2p}{\text{ПД}} \times \text{СПВ}^2 \quad (1),$$

где САД — систолическое АД (САД), ДАД — диастолическое АД (ДАД), D — диаметр кровеносного сосуда, а ΔD — изменение диаметра сосуда, p — плотность крови, ПД — пульсовое давление (ПД), $\ln$ — натуральный логарифм.

В свою очередь, CAVI отражает жесткость артериального дерева от начала аорты до лодыжки и вычисляется по формуле:

$$\text{CAVI} = a \times \ln \left(\frac{\text{САД}}{\text{ДАД}} \right) \times \frac{2p}{\text{ПД}} \times \text{слСПВ}^2 + b \quad (2),$$

где слСПВ — скорость пульсовой волны, измеренной от начала аорты до лодыжки, a и b — положительные эмпирические коэффициенты, добавленные для поправки на возрастные изменения индекса β [6]. Индекс CAVI включает поправку на АД, прост в измерении, обладает высокой воспроизводимостью и отражает истинную артериальную жесткость.

Несмотря на очевидные преимущества индекса CAVI над другими показателями артериальной жесткости, его широкое использование в российской клинической практике ограничено фактом доступности приборов для его оценки — в настоящий момент расчет CAVI реализован только в одном коммерческом устройстве — VaSera VS-1500 [1]. Менее очевидными недостатками CAVI являются использование в формуле его расчета эмпирических коэффициентов a и b , полученных хоть и на большой, но преимущественно японской популяции, а также отсутствие учета нелинейных эффектов, влияющих на скорость распространения волны. В связи с этим возникает необходимость введения нового показателя оценки истинной артериальной жесткости, позволяющего отойти от недостатков индекса CAVI, и до-

ступного на отечественном оборудовании. Так был разработан новый индекс START (stiffness of arteries). Данный индекс, основанный на математической модели упругих гидродинамических волн в трубе, учитывает нелинейные эффекты, влияющие на скорость волн при большой их амплитуде, и поэтому лучше описывает упругость стенок сосуда при большой разнице САД и ДАД [7].

Целью данной работы были сравнение индекса CAVI и нового индекса START, отражающих жесткость артериальной стенки, оценка их значений и корреляций с клиническими показателями.

Материал и методы

Данный анализ проведен на основе измерений различных клинических показателей и значений индексов жесткости сосудистой стенки, собранных на базе пяти клинических центров в Белоруссии (Гродно) и России (Москва, Смоленск, Чита и Челябинск). В исследовании приняли участие здоровые люди и пациенты с эссенциальной артериальной гипертензией. Главным критерием включения в исследование был возраст старше 18 лет. К критериям невключения относились психические заболевания, тяжелые соматические и онкологические заболевания, наличие противопоказаний для проведения объемной сфигмографии, отсутствие согласия пациента. Критерием исключения являлся ЛПИ $<1,0$ и $>1,3$.

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.

Всего в исследование были включены 928 человек: 403 мужчины и 525 женщин в возрасте от 18 до 89 лет. Показатель индекса массы тела (ИМТ) рассчитывался по формуле: кг/м^2 (вес/рост^2). При измерении веса и роста участники исследования были в легкой одежде и без обуви. Измерения показателей АД и индекса CAVI были зафиксированы в ходе рутинной клинической практики с помощью сфигмографа VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). За 30 мин до проведения исследования исключались физическая нагрузка, курение и прием кофеинсодержащих напитков. Исследование проводилось в положении лежа на спине: накладывались 4 манжеты на обе верхние и нижние конечности и 2 электрокардиографических электрода на верхние запястья. По результатам проведенного исследования определялись САД, ДАД, ПД, частота сердечных сокращений (ЧСС), а также индексы ЛПИ и CAVI. Далее по основным показателям, полученным с помощью объ-

Таблица 1

Клиническая характеристика группы (n=928)

Показатель	Среднее ($\pm$ CO)	Медиана (5-я и 95-я перцентили)
Мужчины/женщины, n (%)	403 (43,4%)/525 (56,6%)	
Повышенное АД*/без повышенного АД, n (%)	310 (33,4%)/618 (66,6%)	
Возраст	41,27 $\pm$ 15,80	40 (21-69)
Индекс массы тела	25,64 $\pm$ 5,08	24,8 (18,6-34,5)
САД	130,97 $\pm$ 16,39	130 (107-162)
ДАД	81,67 $\pm$ 11,08	81 (65-101)
Пульсовое давление	49,29 $\pm$ 9,52	48 (35,4-66)
ЧСС	67,1 $\pm$ 10,13	66 (52-86)
Индекс β	7,92 $\pm$ 2,18	7,3 (5,4-12,2)
Индекс CAVI	7,18 $\pm$ 1,37	6,9 (5,3-9,7)
Индекс <i>ha</i> START	6,69 $\pm$ 2,20	6,1 (4-10,8)

Примечание: количество измерений каждого показателя: 928; * — повышенное АД: САД $\geq$ 140 мм рт.ст. или ДАД $\geq$ 90 мм рт.ст.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, CO — стандартное отклонение, ЧСС — частота сердечных сокращений, CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, START — stiffness of arteries индекс.

емной сфигмографии, рассчитывался новый индекс START. Поскольку измерение СПВ проводилось на сердечно-лодыжечном участке артериального русла, обозначим соответствующий измеряемому участку индекс как "*ha*START" согласно подходу, примененному авторами индекса [7].

Для описательной статистики количественных показателей исследования использовались среднее, стандартное отклонение (CO), медиана, 5% и 95% перцентили; для описания качественных показателей использованы относительные и абсолютные частоты. Оценка корреляции индексов между собой осуществлялась с помощью вычисления коэффициента корреляции Пирсона (r) и коэффициентов линейной модели с 95% доверительным интервалом (ДИ). Корреляционный анализ взаимосвязи с клиническими показателями проводился с использованием коэффициента корреляции Пирсона. Для оценки влияния возраста на значения индексов изначально была произведена категоризация возраста, а затем использован простой однофакторный дисперсионный анализ ANOVA для оценки значимости ассоциации возраста со значением индекса. Для сравнения типичных значений индексов между полами в каждой возрастной категории был применен непараметрический тест Манна-Уитни. Также с целью сравнения индексов по влиянию на их значения параметров АД была построена модель множественной линейной регрессии, включающая независимые переменные, такие как возраст, ДАД, ПД, ЧСС, ИМТ и пол с делением по возрастным категориям.

Результаты

Клиническая характеристика лиц, участвовавших в данном исследовании, представлена в таблице 1.

Средний возраст ($\pm$ CO) участников составил 41 $\pm$ 15,8 лет. Количество участников с артериальной гипертензией (повышенное АД) составило 310 (33,4%). Ожирение было выявлено у 195 пациентов (21,01%), из них 156 с первой степенью, 30 — со второй и 9 — с третьей. Средние значения ($\pm$ CO) индексов в исследовании составили 6,69 $\pm$ 2,20 для *ha*START и 7,18 $\pm$ 1,37 для CAVI.

По результатам проведения корреляционного анализа была выявлена очень высокая взаимная корреляция между значениями индексов *ha*START, CAVI и β (коэффициент корреляции $r > 0,98$, $p < 0,001$) (рис. 1). Отметим, что все три индекса рассчитываются по разным формулам. Из рисунка 1 А видно, что зависимость между *ha*START и CAVI не совсем линейна: при CAVI < 7 и CAVI > 10 значения *ha*START отклоняются в большую сторону от линии тренда. Для пары CAVI и β рассеивание значений индексов зеркально отражает наблюдаемый разброс значений для *ha*START и CAVI (рис. 1 В). Эти номинальные отклонения в значениях CAVI от *ha*START или β объясняются наличием эмпирических коэффициентов a и b , заданных авторами индекса CAVI в трех возрастных диапазонах [6].

На рисунке 2 продемонстрировано увеличение значений индексов *ha*START и CAVI с возрастом. Дисперсионный анализ показал статистически значимое влияние возраста на значения индексов ($p < 0,001$ и для *ha*START, и для CAVI). Попарное сравнение значений индексов между мужчинами и женщинами по возрастным категориям показало значимое различие (p -значение теста Манна-Уитни $< 0,05$) между полами только для лиц 40-50 лет и ≥ 70 лет, для обоих индексов. Медианное значение индекса *ha*START у женщин/мужчин в возрасте от 40 до 50 лет составило 6,37/6,88, а в возрасте ≥ 70 лет — 10,0/10,9.

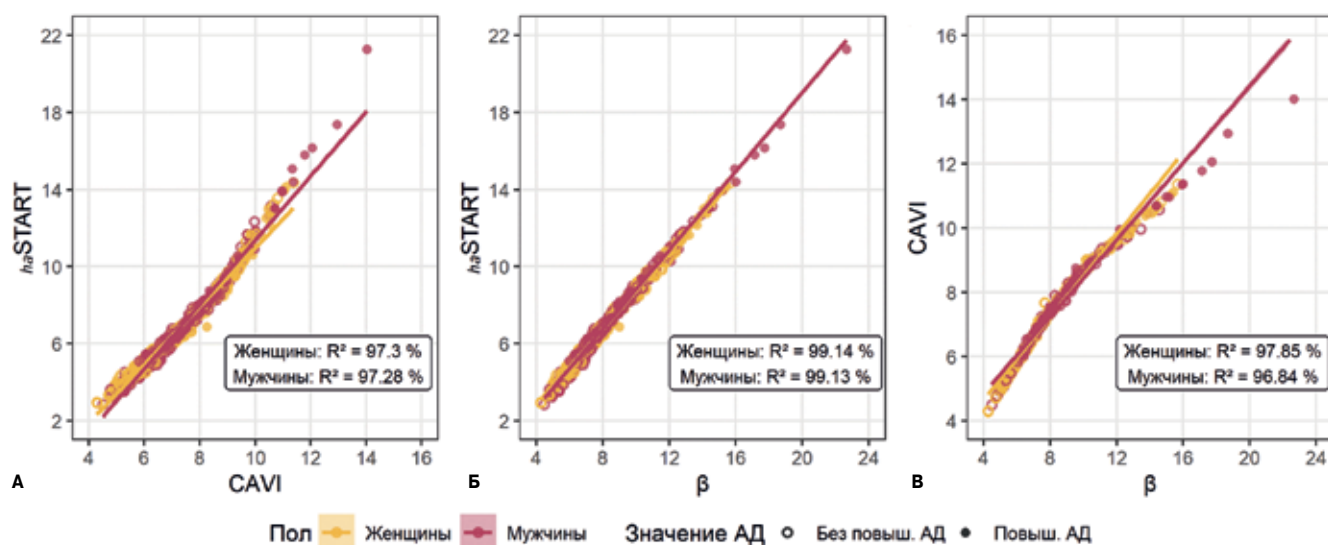


Рис. 1. Сравнение значений индексов $haSTART$, CAVI и β при помощи линейной регрессии.

Примечание: точки — наблюдаемые данные, прямые — предсказания линейных моделей, R^2 — коэффициент детерминации.

Сокращения: АД — артериальное давление, CAVI — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, START — stiffness of arteries индекс.

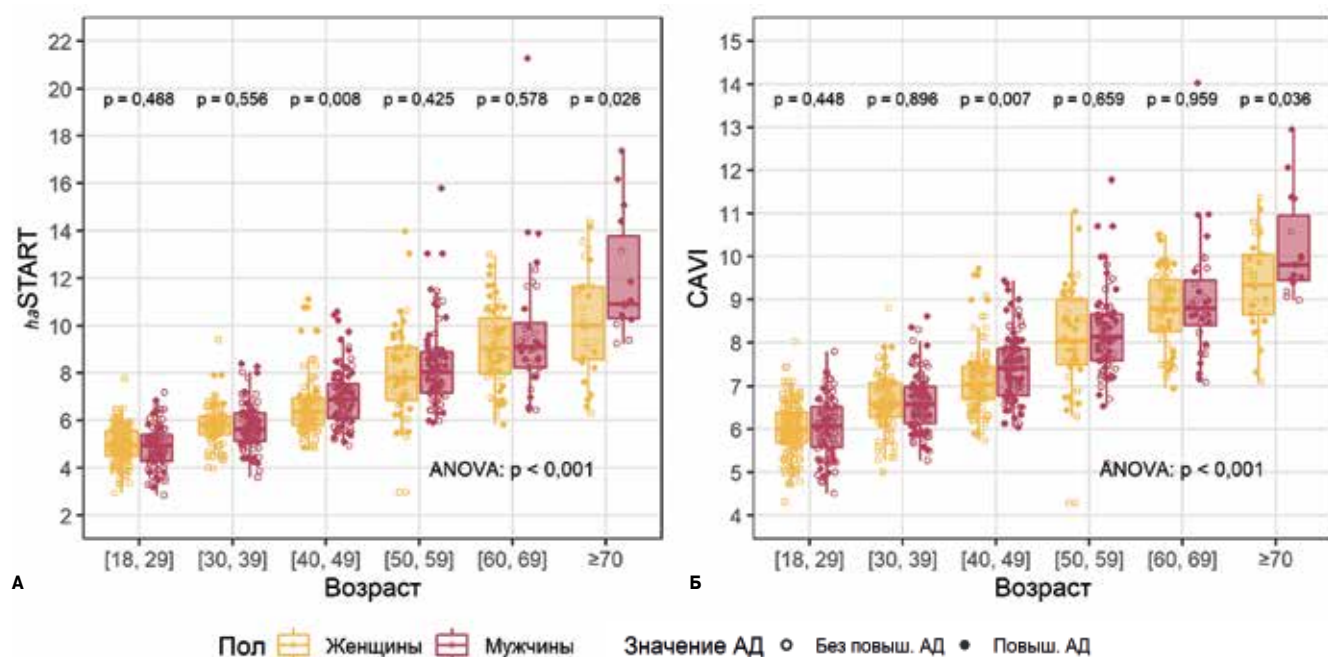


Рис. 2. Изменение индексов $haSTART$ (А) и CAVI (Б) с возрастом.

Примечание: распределение наблюдаемых данных по возрасту и полу с медианой и 50% межквартильным интервалом, усы простираются от 5 до 95 перцентилей.

Сокращения: АД — артериальное давление, CAVI — сердечно-лodyжечный сосудистый индекс, START — stiffness of arteries индекс.

Соответствующие значения для CAVI составили 7,03/7,41 и 9,34/9,81.

На рисунке 3 представлен анализ линейной взаимосвязи $haSTART$ и CAVI с клиническими показателями, доступными в исследовании, отдельно для мужчин и женщин. Количественной разницы в зависимостях между индексами практически не наблюдается: значения коэффициента Пирсона для ин-

дексов $haSTART$ и CAVI у мужчин/женщин составили 0,18/0,44 и 0,20/0,46 (САД), 0,30/0,38 и 0,30/0,35 (ДАД) и 0,18/0,36 и 0,18/0,38 (ИМТ), соответственно. Схожие положительные корреляции были выявлены между индексами и ПД для женщин, но не для мужчин ($p > 0,05$). Помимо этого, только у женщин наблюдается слабая ($r \leq \pm 0,15$) обратная зависимость между значениями $haSTART$, CAVI и ЧСС.

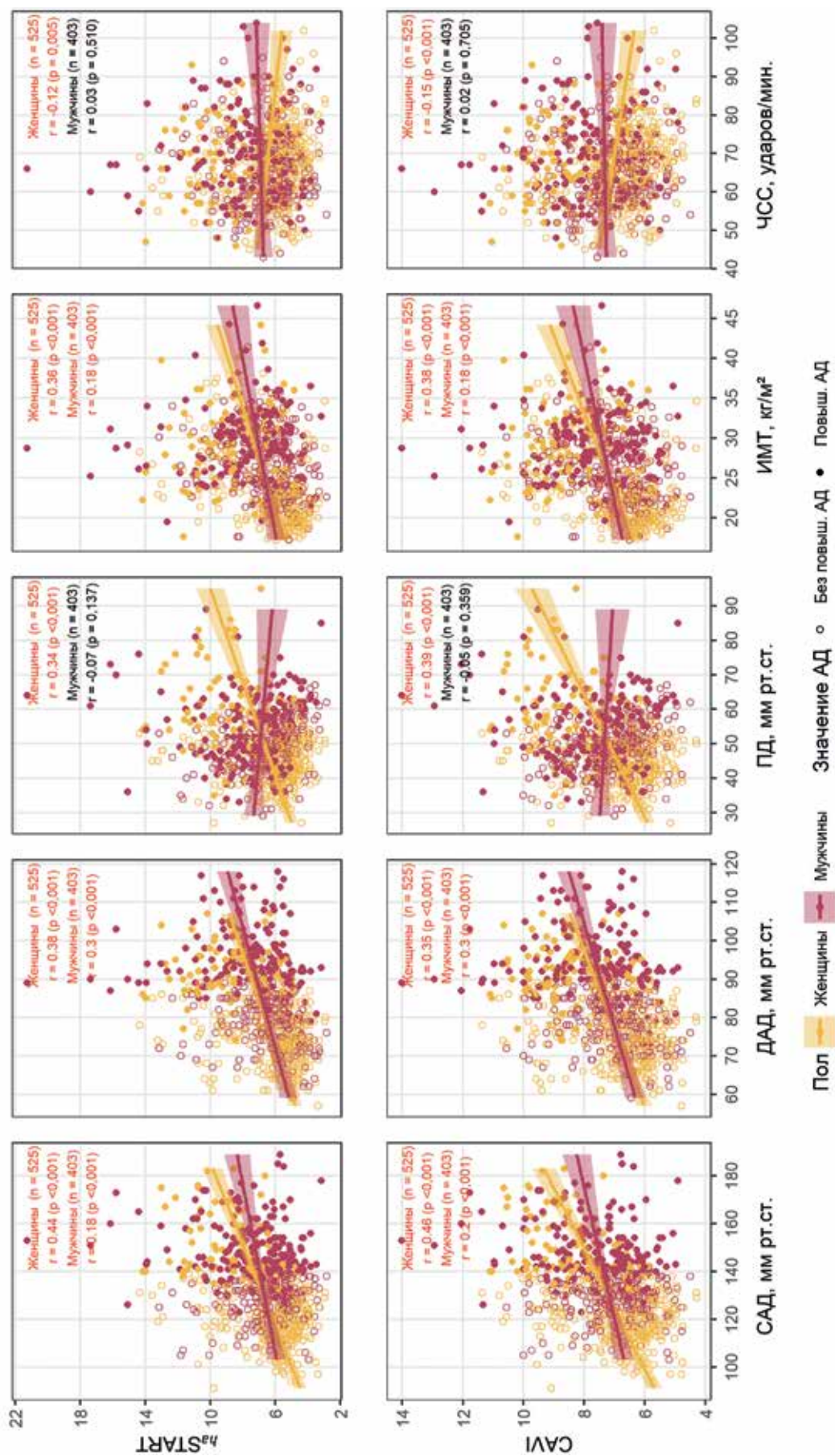


Рис. 3. Взаимосвязь haSTART и SCAVI с клиническими показателями.
Примечание: точки — наблюдаемые данные, прямые — предсказания линейных моделей с 95% ДИ (закрашенная область).
Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, SCAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, START — stiffness of arteries индекс.

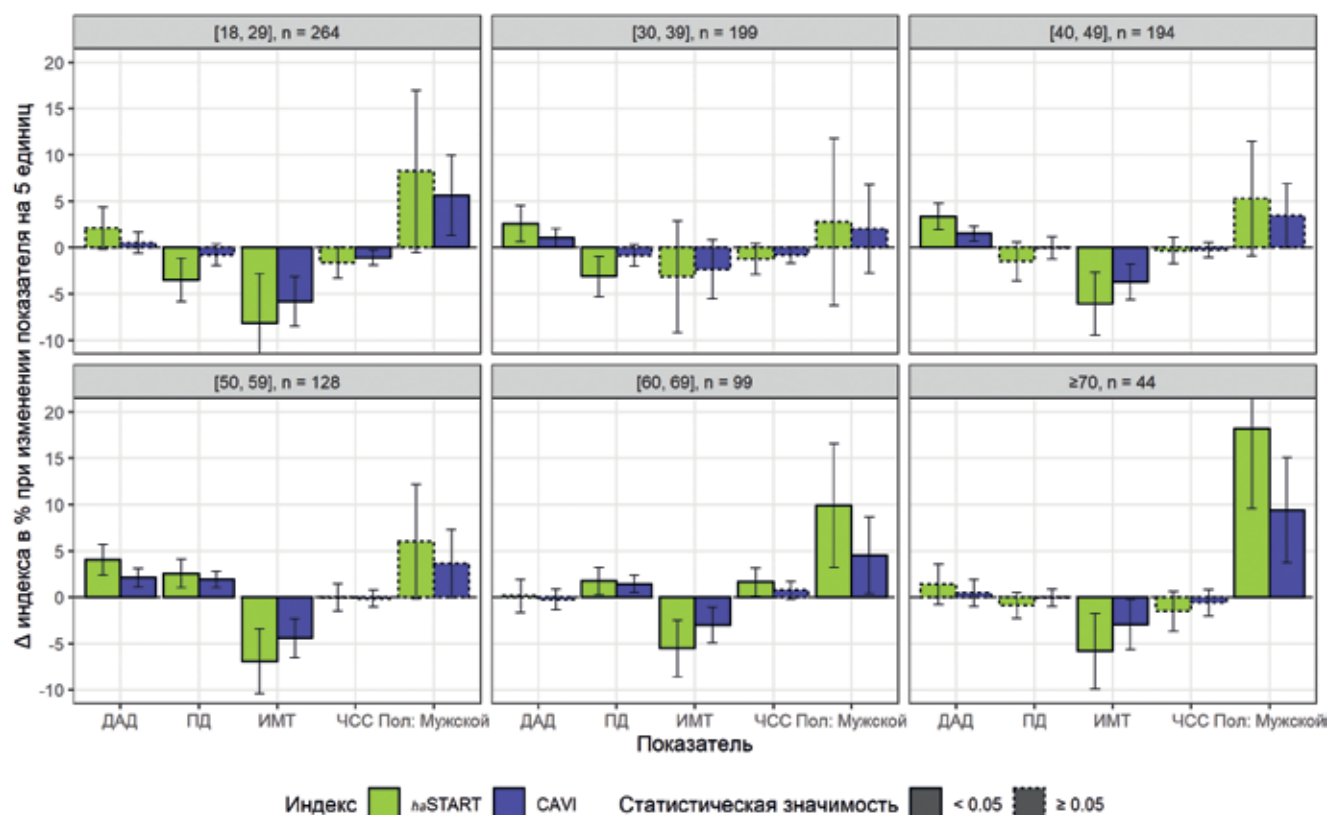


Рис. 4. Вклад клинических показателей (ДАД, ПД, ИМТ, ЧСС, пол) в значение индексов *haSTART* и *CAVI* в модели множественной линейной регрессии.

Примечание: гистограмма отражает процентный вклад показателя, нормализованного по значению его медианы на соответствующей возрастной категории с 95% ДИ (планка погрешности), где *n* — количество измерений в данной возрастной категории.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ПД — пульсовое давление, ИМТ — индекс масса тела, ЧСС — частота сердечных сокращений, *CAVI* — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, *START* — stiffness of arteries индекс.

Таблица 2

Сравнение средних значений индексов *haSTART* и *CAVI* в разных подгруппах исследуемых в зависимости от АД

Индекс	Возраст	Мужчины		Женщины	
		Без повышенного АД*, среднее (95% ДИ)	С повышенным АД*, среднее (95% ДИ)	Без повышенного АД*, среднее (95% ДИ)	С повышенным АД*, среднее (95% ДИ)
<i>haSTART</i>	[18, 29], N=264	5,24 (4,95; 5,52)	5,24 (3; 7,47)	4,82 (4,64; 4,99)	4,98 (2,86; 7,1)
	[30, 39], N=199	6 (5,68; 6,32)	5,51 (4,38; 6,64)	5,61 (5,32; 5,91)	5,66 (4,38; 6,93)
	[40, 49], N=194	6,84 (6,48; 7,2)	6,92 (6,06; 7,78)	6,32 (5,97; 6,67)	6,88 (6,11; 7,65)
	[50, 59], N=128	8,31 (7,75; 8,86)	7,96 (7,21; 8,71)	7,82 (7,19; 8,45)	7,73 (7; 8,47)
	[60, 69], N=99	9,5 (8,83; 10,16)	10,49 (9,39; 11,59)	9,12 (8,51; 9,72)	8,97 (8,07; 9,86)
	≥70, N=44	10,71 (9,19; 12,23)	12,92 (11,59; 14,24)	11,29 (10,28; 12,3)	9,84 (8,74; 10,95)
<i>CAVI</i>	[18, 29], N=264	6,27 (6,07; 6,47)	6,32 (5,11; 7,53)	5,92 (5,8; 6,04)	6,14 (4,99; 7,29)
	[30, 39], N=199	6,78 (6,56; 6,99)	6,4 (5,79; 7,01)	6,48 (6,27; 6,68)	6,47 (5,78; 7,16)
	[40, 49], N=194	7,33 (7,08; 7,58)	7,33 (6,86; 7,79)	6,99 (6,75; 7,23)	7,26 (6,84; 7,67)
	[50, 59], N=128	8,28 (7,89; 8,66)	8,04 (7,64; 8,45)	7,96 (7,53; 8,39)	7,92 (7,52; 8,32)
	[60, 69], N=99	8,94 (8,49; 9,4)	9,37 (8,78; 9,97)	8,79 (8,38; 9,2)	8,7 (8,21; 9,18)
	≥70, N=44	9,38 (8,34; 10,43)	10,57 (9,85; 11,29)	9,71 (9,02; 10,41)	9,14 (8,54; 9,74)

Примечание: * — повышенное АД: САД ≥140 мм рт.ст. или ДАД ≥90 мм рт.ст., разница в значениях индексов *haSTART* и *CAVI* между пациентами одного пола с повышенным АД и без повышенного АД статистически незначима.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление, *CAVI* — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, *START* — stiffness of arteries индекс.

При помощи множественной линейной регрессии было оценено взаимное соответствие изменений индексов жесткости сосудистой стенки и изменениями клинических показателей, отдельно для различных подгрупп исследуемых (рис. 4). ДАД статистически значимо влияет на значения *haSTART* и CAVI в возрасте 30-60 лет. Значение этого влияния для *haSTART* варьирует от +2,6% (95% ДИ: +0,66% — +4,53%) до +4,0% (95% ДИ: +2,36% — +5,66%) при увеличении ДАД на 5 мм рт.ст. в возрасте 30-40 и 50-60 лет, соответственно. Соответствующие значения для CAVI составляют +1,0% (95% ДИ: +0,02% — +2,07%) в возрасте 30-40 лет и +2,1% (95% ДИ: +1,13% — +3,10%) в возрасте 50-60 лет.

ПД статистически значимо положительно влияет на значения индексов в возрасте 50-70 лет, а также статистически значимо отрицательно только на *haSTART* в возрасте 18-40 лет. Уровень влияния ПД в возрасте 50-70 лет сопоставим для обоих индексов и составляет +2,5% (95% ДИ: +1,01% — +4,06%) для *haSTART* и +1,9% (95% ДИ: +0,99% — +2,81%) для CAVI при увеличении ПД на 5 мм рт.ст.

Во всех возрастных группах отмечается отрицательный вклад ИМТ в значения обоих индексов. Уровень этого вклада никак не коррелирует с возрастом и варьирует от -7,9% и -5,6% до -3,2% и -2,3% для *haSTART* и CAVI, соответственно. ЧСС практически не влияет на значения индексов, демонстрируя минимальный эффект на границе статистической значимости для CAVI в возрасте 18-40 лет и для *haSTART* в возрасте 60-70 лет.

Значимость пола в значениях индексов увеличивается с возрастом. Согласно математической модели, в возрасте ≥ 70 лет значение индекса *haSTART* у мужчин на 18,2% (95% ДИ: 9,6-26,7) больше, чем у женщин, а CAVI — на 9,4% (95% ДИ: 3,7-15,1).

Для того, чтобы оценить вклад изменений АД в коэффициенты *haSTART* и CAVI в исследуемой популяции, на основе разработанной модели были получены средние значения индексов по возрастным категориям для мужчин и женщин с делением по уровню АД, зарегистрированному в исследовании (табл. 2). Для обоих индексов не обнаружено значимых различий между группой с повышенным АД и с группой без повышенного АД.

Обсуждение

В данной работе представлен сравнительный анализ хорошо зарекомендовавшего себя в клинической практике индекса артериальной жесткости CAVI и нового индекса *haSTART*. Несмотря на различие в методиках вычисления индексов, сравнительный анализ показал, что индексы численно взаимосвязаны, а также ведут себя похожим образом в отношении корреляций с различными демографическими и физиологическими показателями,

включающими возраст, пол, ДАД, САД, ПД, ЧСС и ИМТ.

Линейная корреляция между *haSTART*, CAVI и β близка к абсолютной ($r > 0,985$). Остаточная нелинейность в области низких и высоких значений CAVI для *haSTART* и β объясняется тем, что при расчете индекса CAVI по уравнению (2) коэффициенты *a* и *b* меняются дважды по мере возрастания индекса β : при $\beta \geq 7,34875$ и при $\beta \geq 10,30372$ [6]. Учитывая высокую корреляцию и линейный характер зависимости между индексами *haSTART* и β , можно предположить, что нелинейность корреляции между *haSTART* и CAVI является результатом применения различных коэффициентов *a* и *b* для разных значений β при расчете CAVI.

Анализ взаимосвязи значений *haSTART* и CAVI с демографическими и физиологическими показателями был проведен в два этапа. Первый этап включал визуализацию данных, дисперсионный анализ для возрастных групп и расчет коэффициента Пирсона для САД, ДАД, ПД, ИМТ и ЧСС, с учетом потенциальной разницы между полами, но без разделения по возрасту. На втором этапе была разработана модель множественной линейной регрессии, что позволяет учесть все рассматриваемые факторы в рамках единой количественной системы. Результаты обоих этапов оказались схожими между собой. Исключением стало отрицательное влияние ИМТ на значение индексов в общей модели регрессии при наличии положительной корреляции индексов с ИМТ. Кажущиеся различия во взаимосвязи ИМТ со значениями индексов на разных этапах анализа объясняются отсутствием на первом этапе стратификации по возрасту, в то время как и возраст, и АД положительно коррелируют с ИМТ. В действительности же ИМТ отрицательно коррелирует со значениями индексов, что и было получено в общей регрессионной модели. Этот результат согласуется с литературными данными, в которых также показана отрицательная взаимосвязь между ИМТ и артериальной жесткостью при учете АД и возраста [8, 9]. Причины этой взаимосвязи остаются доподлинно неизвестны, и в качестве одной из версий исследователи называют положительное влияние ожирения на эластичность артерий и предполагают, что это может быть одной из причин парадокса ожирения, при котором пациенты с ожирением и ССЗ имеют лучше прогноз, чем пациенты без ожирения [8].

Учитывая высокую степень корреляции между индексами, неудивительно, что в результате анализа не было обнаружено существенных различий во взаимосвязи между значениями индексов с показателями ДАД, ПД, ИМТ, ЧСС и пола. Небольшие расхождения были обнаружены в наличии статистически значимого отрицательного влияния ПД на значение индекса *haSTART* в возрасте 18-40 лет, а также в более выраженном влиянии на индекс *haSTART* ДАД.

Принимая во внимание тот факт, что рассчитанные при помощи модели средние значения *haSTART* и *CAVI* значимо не отличались в популяции с повышенным АД и без, и факт отсутствия каких-либо качественных отличий в поведении индексов в зависимости от доступных клинических показателей, можно сделать вывод о взаимозаменяемости индексов при оценке жесткости сосудов, с поправкой на соответствующие референсные значения.

В предыдущих исследованиях *CAVI* присутствует определенное противоречие в отношении зависимости индекса от АД в момент измерения. Так, в одном исследовании было продемонстрировано влияние АД на значение *CAVI*, для учета которого была предложена поправка, а индекс *CAVI* с поправкой на влияние АД получил название *CAVI₀* [10]. В ответ на данную публикацию была проведена экспериментальная проверка влияния АД на значения *CAVI* и *CAVI₀* на здоровых добровольцах с использованием метопролола, селективного β_1 блокатора [11]. В результате этой проверки существенных изменений в значении индекса *CAVI* на фоне изменения АД под воздействием метопролола обнаружено не было. В то же время под влиянием доксазозина происходило как снижение АД, так и уменьшение жесткости, измеренной с помощью *CAVI* и *CAVI₀* [11]. Анализ данных при помощи множественной линейной регрессии, представленный в нашей работе, свидетельствует о наличии взаимосвязи между *CAVI* и АД: для возраста 30-60 лет показана положительная корреляция *CAVI* с ДАД, а в возрасте 50-70 лет — положительная корреляция с ПД. Наблюдаемая взаимосвязь между значением индекса и АД может являться результатом общей корреляции артериальной жесткости и АД, что уже было показано ранее [12]. Отсутствие значимых различий

в модельных значениях индекса по возрастным категориям для мужчин и женщин с повышенным АД и без может быть объяснено недостаточной для получения статистически значимой разницы в каждой возрастной категории выборкой в исследовании. Важно подчеркнуть, что индекс *haSTART* следует тем же закономерностям, что и *CAVI*, что позволяет говорить о схожести индексов в отношении оценки артериальной жесткости и как следствие предположить схожую эффективность *haSTART* в качестве прогностического маркера оценки сердечно-сосудистого риска.

В настоящее исследование не вошли данные о приеме антигипертензивных препаратов или о наличии атеросклероза. В то же время, ЛПИ $<0,9$ как показатель выраженного атеросклероза являлся критерием исключения. Учитывая, что некоторые антигипертензивные препараты могут влиять на жесткость сосудистой стенки, в будущих исследованиях необходимо провести дополнительную оценку зависимости индекса *haSTART* от проводимой терапии. Кроме того, особый интерес в будущих исследованиях представляет эмпирическое подтверждение индекса *haSTART* как прогностического фактора ССЗ и тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Заключение

Индекс жесткости сосудистой стенки *haSTART* значимо коррелирует с индексом *CAVI*, не демонстрируя существенных отличий в количественной взаимосвязи с АД, ИМТ, ЧСС и полом в различных подгруппах исследуемых.

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

Литература/References

- Sumin AN, Shcheglova AV. Assessment of Arterial Stiffness Using the Cardio-Ankle Vascular Index — What We Know and What We Strive for. *Ration Pharmacother Cardiol.* 2021;17(4):619-27. (In Russ.) Сумин А.Н., Щеглова А.В. Оценка артериальной жесткости с помощью сердечно-лodyжечного сосудистого индекса — что мы знаем, и к чему стремимся. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(4):619-27. doi:10.20996/1819-6446-2021-08-09.
- Mitchell GF, Hwang SJ, Vasal RS, et al. Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2010;121(4):505-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655.
- 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.
- Laurent S, Cockcroft J, van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27(21):2588-605. doi:10.1093/eurheartj/ehl254.
- Hayashi K, Handa H, Nagasawa S, et al. Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries. *J Biomech.* 1980;13(2):175-84. doi:10.1016/0021-9290(80)90191-8.
- Takahashi K, Yamamoto T, Tsuda S, et al. Coefficients in the *CAVI* Equation and the Comparison Between *CAVI* With and Without the Coefficients Using Clinical Data. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(5):465-75. doi:10.5551/jat.44834.
- Bakholdin IB, Milyagin VA, Talov AV, et al. The STELARI START index a new promising indicator of vascular stiffness. *Vestnik of the SSMA.* 2022;21(3):95-192. (In Russ.) Бахолдин И.Б., Мильягин В.А., Талов А.В. и др. Индекс STELARI START — новый перспективный показатель сосудистой жесткости. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2022;21(3):95-192. doi:10.37903/vsgma.2022.3.11.
- Tang B, Luo F, Zhao J, et al. Relationship between body mass index and arterial stiffness in a health assessment Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(3):e18793. doi:10.1097/MD.00000000000018793.
- Luzina AV, Runikhina NK, Tkacheva ON, et al. Association of vascular stiffness and geriatric syndromes in hypertensive elderly patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(4):4187. (In Russ.) Лузина А.В., Рунихина Н.К., Ткачева О.Н. и др. Оценка жесткости сосудистой стенки у пожилых пациентов с артериальной гипертензией во взаимосвязи с гериатрическими синдромами. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4187. doi:10.15829/1560-4071-2021-4187.
- Spronck B, Avolio AP, Tan I, et al. Arterial stiffness index beta and cardio-ankle vascular index inherently depend on blood pressure but can be readily corrected. *J Hypertens.* 2017;35(1):98-104. doi:10.1097/HJH.0000000000001132.
- Shirai K, Shimizu K, Takata M, et al. Independency of the cardio-ankle vascular index from blood pressure at the time of measurement. *J Hypertens.* 2017;35(7):1521-3. doi:10.1097/HJH.0000000000001349.
- Shirai K, Suzuki K, Tsuda S, et al. Comparison of Cardio-Ankle Vascular Index (*CAVI*) and *CAVI₀* in Large Healthy and Hypertensive Populations. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(7):603-15. doi:10.5551/jat.48314.

Диастолическая дисфункция у пациенток в поздней постменопаузе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией

Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф.

Цель. Выявить особенности диастолической функции (ДФ) миокарда у женщин в поздней постменопаузе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) и артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В одномоментное исследование включено 135 женщин, находящихся в постменопаузе, медиана возраста — 68 лет (65÷70,5 лет). Анамнез собран по стандартизированной анкете. Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям. Всем пациенткам проводилось стандартное трансторакальное эхокардиосканирование. Оценка ДФ левого желудочка (ЛЖ) проводилась по трансмитральному потоку. Классифицировали диастолическую дисфункцию (ДД) ЛЖ по трём типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный. Статистическая обработка проведена в среде "STATISTICA 13.0". Мера усреднения данных — медиана, мера разброса — 25%÷75%. Значимость различий оценивали с использованием критериев Манна-Уитни. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Первая группа — 20 (14,8%) пациенток с верифицированными НДСТ и АГ, 2 группа — 88 (65,2%) пациенток с АГ, не имеющих критериев НДСТ, группа контроля — 23 (30%) пациентки без АГ, не имеющих критериев НДСТ. Различий по возрасту, продолжительности постменопаузы и индексу массы тела между группами не выявлено. В первой группе выявлено статистически значимое снижение отношения пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ ($p < 0,01$). Выявлено значимое увеличение конечного диастолического напряжения стенки ЛЖ в 1 группе. У 108 (100%) пациенток выявлена ДД ЛЖ, среди пациенток группы контроля ДД не выявлено. У 8 (40%) пациенток в 1 группе выявлен псевдонормальный тип ДД, у 12 из 20 пациенток (60%) — ДД ригидного типа. При оценке ДФ у пациенток 2 группы установлено значимое снижение — отношения пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ, значимое увеличение конечного диастолического напряжения стенки ЛЖ и конечного диастолического давления. У 2 из 3 (57,80%) пациенток 2 группы выявлена ДД ригидного типа, псевдонормальный тип — у 32,2% пациенток данной группы. Пациентки 2 группы имели значимое снижение ранней диастолической скорости движения митрального кольца ($p < 0,01$).

Заключение. Проведенный анализ эхокардиографических характеристик миокарда свидетельствует о значимом вкладе ассоциированной с АГ НДСТ в развитие ДД ЛЖ у женщин постменопаузального периода.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, эхокардиография, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, Екатеринбург, Россия.

Шамбатов М. А. — аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0001-7312-415X, Изможерова Н. В.* — д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, главный внештатный специалист-клинический фармаколог Министерства здравоохранения Свердловской области, ORCID: 0000-0001-7826-9657, Попов А. А. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6216-2468, Гришина И. Ф. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: нет.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

nadezhda_izm@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДФ — диастолическая функция, КДД — конечно-диастолическое давление, КДНС — конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, А — пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка, Е — пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А — отношение пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка, Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка.

Рукопись получена 06.07.2022

Рецензия получена 11.09.2022

Принята к публикации 05.10.2022



Для цитирования: Шамбатов М. А., Изможерова Н. В., Попов А. А., Гришина И. Ф. Диастолическая дисфункция у пациенток в поздней постменопаузе с недифференцированной дисплазией соединительной ткани и артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5151. doi:10.15829/1560-4071-2023-5151. EDN FQJPII

Diastolic dysfunction in late postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue disease and hypertension

Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Grishina I. F.

Aim. To assess myocardial diastolic function (DF) in late postmenopausal women with undifferentiated connective tissue disease (UCTD) and hypertension (HTN).

Material and methods. This cross-sectional study included 135 postmenopausal women, the median age of which was 68 years (65÷70,5 years). The anamnesis was collected using a standardized questionnaire. Verification of UCTD was carried out according to clinical guidelines. All patients underwent standard transthoracic echocardiography. The assessment of left ventricular (LV) DF was carried out according to the transmitral flow. LV diastolic dysfunction (DD) was classified into three types: rigid, pseudonormal, and restrictive. Statistical processing was carried

out in the STATISTICA 13.0 environment. The measure of data averaging is the median, the measure of dispersion is 25%÷75%. The significance of differences was assessed using the Mann-Whitney test. Differences were considered significant at $p < 0,05$.

Results. Group 1 — 20 (14,8%) patients with verified UCTD and HTN, group 2 — 88 (65,2%) patients with HTN without UCTD, control group — 23 (30%) patients without HTN and UCTD. There were no differences in age, duration of postmenopause and body mass index between the groups. In the first group, a significant decrease in the ratio of peak early to late diastolic LV filling velocity

was revealed ($p < 0.01$). A significant increase in left ventricular end-systolic wall stress revealed in group 1. In 108 (100%) patients, LVDD was detected; among the patients of the control group, DD was not detected. In 8 (40%) patients in group 1, a pseudo-normal type of DD was detected, while in 12 out of 20 patients (60%) — rigid type of DD. When assessing DF in patients of group 2, a significant decrease was found in the ratio of peak early to late diastolic LV filling velocity, a significant increase in LV end-diastolic wall stress and end-diastolic pressure. In 2 out of 3 (57,80%) patients of group 2, DD of the rigid type was detected, while pseudonormal type — in 32,2% of patients in this group. Group 2 patients had a significant decrease in the early diastolic mitral annular velocity ($p < 0.01$).

Conclusion. The analysis of myocardial echocardiographic characteristics indicates a significant contribution of HTN-associated UCTD to the development of LVDD in postmenopausal women.

Keywords: heart failure, diastolic dysfunction, echocardiography, undifferentiated connective tissue disease.

Relationships and Activities: none.

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia.

Shambatov M. A. ORCID: 0000-0001-7312-415X, Izmozherova N. V.* ORCID: 0000-0001-7826-9657, Popov A. A. ORCID: 0000-0001-6216-2468, Grishina I. F. ORCID: none.

*Corresponding author:
nadezhda_izm@mail.ru

Received: 06.07.2022 **Revision Received:** 11.09.2022 **Accepted:** 05.10.2022

For citation: Shambatov M. A., Izmozherova N. V., Popov A. A., Grishina I. F. Diastolic dysfunction in late postmenopausal patients with undifferentiated connective tissue disease and hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5151. doi:10.15829/1560-4071-2023-5151. EDN FQJPII

Ключевые моменты

- В проведенном исследовании среди женщин, находящихся в поздней постменопаузе и имеющих недифференцированную дисплазию соединительной ткани и артериальную гипертензию, наиболее часто выявлялись начальные нарушения диастолической функции, соответствующие ригидному типу.
- При всей схожести клинической картины и спектра встречаемости различных типов диастолической дисфункции больные с артериальной гипертензией и недифференцированной дисплазией соединительной ткани имели более выраженное нарушение диастолической функции левого желудочка в сравнении с пациентами, имеющими только артериальную гипертензию.
- Проведенный анализ свидетельствует о значимом вкладе ассоциированной с артериальной гипертензией недифференцированной дисплазии соединительной ткани в развитие диастолической дисфункции левого желудочка.

Key messages

- In late postmenopausal women with undifferentiated connective tissue disease and hypertension, the most common were diastolic function of rigid type.
- Despite the similarity of clinical performance and occurrence of various diastolic dysfunction types, hypertensive patients with undifferentiated connective tissue disease had a more pronounced impairment of left ventricular diastolic function compared to patients with only hypertension.
- The performed analysis indicates a significant contribution of undifferentiated connective tissue disease associated with hypertension to the development of left ventricular diastolic dysfunction.

В классическом представлении клиника хронической сердечной недостаточности (ХСН) связана со снижением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). При этом после внедрения эхокардиографии в широкую практику представления о ХСН претерпели значительные изменения. В последние десятилетия возрастает частота выявления ХСН, развивающейся на фоне сохраненной ФВ. В основе ХСН с сохраненной (>50%) и промежуточной (>40%) ФВ лежит диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ [1-4]. При этом риски смерти и развития сердечно-сосудистых катастроф у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ столь же высоки, как и у пациентов со сниженной ФВ [5, 6].

Диастолическая функция (ДФ) — способность ЛЖ к достаточному наполнению для обеспечения

требуемого ударного объема без превышения определенных пределов давления в период наполнения. ДД — неспособность ЛЖ к достаточному наполнению в диастолу.

ДД в свою очередь может как предшествовать систолической дисфункции ЛЖ, так и самостоятельно обуславливать развитие сердечно-сосудистых катастроф. Основные этиологические факторы развития ДД: хроническая ишемия миокарда, патология клапанов, нарушение ритма сердца, болезни перикарда и эндокарда, артериальная гипертензия (АГ), кардиомиопатии различного генеза [7, 8].

Малые аномалии сердца, входящие в классификацию висцеральных признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ), также обуславливают нарушение расслабления миокарда [9]. Наличие малых аномалий сердца приводит к значительным структурным и функциональным изменениям левого предсердия (ЛП), прежде всего, к нарушению резервуарной функции ЛП, что связано с увеличением растяжимости миокарда ЛП.

Генетические мутации, приводящие к НДСТ, обуславливают нарушение сборки коллагена и эластина, снижая прочность миокарда к механическим нагрузкам [10].

Роль ЛП в диастолу — регуляция наполнения ЛЖ и эффективности работы сердечно-сосудистой системы [10].

При нарушении наполнения ЛП изменяются пропорции следующих фракций кровотока: величины венозного возврата, конечно-диастолического давления (КДД) в ЛЖ и его систолического резерва для сохранения ударного объема ЛЖ [11]. При ДД ЛЖ вклад фракции пассивного опорожнения ЛП снижается ввиду уменьшения градиента давления между ЛП и ЛЖ в раннюю диастолу, что влечёт компенсаторное увеличение резервуарной и контрактильной фракций. При развитии псевдонормального и рестриктивного типов ДД увеличивается фракция пассивного опорожнения ЛП [10].

Согласно клиническим рекомендациям, верификация ДД у больных с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ возможна при наличии трех любых критериев из четырех: ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца (e') септальная <7 см/с и/или e' боковая <10 см/с; показатель давления наполнения ЛЖ (E/e') >14 , индексированный объем ЛП >34 мл/м²; скорость трикуспидальной регургитации $>2,8$ см/с [11]. Дополнительными эхокардиографическими показателями являются оценка потока в легочных венах и время спада давления в ЛЖ [12].

Частота выявления ДД у женщин в пременопаузе ниже по сравнению с мужчинами того же возраста. При этом после наступления менопаузы частота выявления ДД равна или выше, чем у мужчин [13]. Более низкие риски развития ДД в пременопаузе объясняются высоким уровнем циркулирующих эстрогенов [14]. Точные механизмы развития нарушений структуры и функции ЛЖ у женщин в постменопаузе до конца не изучены. У женщин возрастное концентрическое ремоделирование миокарда встречается чаще, чем у мужчин. В исследованиях женщины демонстрируют более выраженное с возрастом систолическое скручивание и укорочение по окружности ЛЖ. Такие структурные изменения миокарда у пожилых женщин могут быть связаны с повышенной преднагрузкой и дифференциальной экспрессией генов компонентов внеклеточного матрикса в состояниях перегрузки давлением [15].

Механизмы формирования различных сердечно-сосудистых нарушений у женщин в постменопаузе являются в последние годы предметом интенсивного изучения. Понимание физиологических изменений, протекающих в миокарде в пери- и постменопаузальном периодах, имеет важное значение в определении тактики ведения пациенток постменопаузального периода с ДД.

Целью настоящего исследования являлось выявление особенностей ДФ миокарда у женщин в поздней постменопаузе с НДСТ и АГ.

Материал и методы

В одномоментное исследование на условиях добровольного информированного согласия включены 135 женщин, находящихся в постменопаузе, медиана возраста — 68 лет ($65 \div 70,5$ год), продолжительность менопаузы — 18 лет ($16 \div 21$ год). Первую группу составили 20 (14,8%) пациентов с верифицированными НДСТ и АГ. Во вторую группу вошли 88 (65,2%) пациентов с АГ, не имеющих НДСТ. Группа контроля была представлена 23 (30%) пациентами без АГ, не имеющих критериев НДСТ. Различий по возрасту, продолжительности постменопаузы и индексу массы тела между группами не выявлено.

Критерии включения: постменопауза продолжительностью не <5 лет, менопаузу диагностировали спустя 12 мес. после последнего спонтанного менструального кровотечения, АГ. Критерии не включения: жизнеугрожающие и потенциально жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, острый инфаркт миокарда в анамнезе или выявление зон гипокинезии, реваскуляризация коронарных артерий в анамнезе. Сбор анамнеза осуществляли по стандартизированной анкете. Верификация НДСТ проводилась согласно клиническим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов [16]. Согласно клиническим рекомендациям, использована методика, предложенная профессором В. М. Яковлевым и его учениками. Клинические проявления пациентов расценивались как НДСТ при вовлечении в процесс не менее двух систем (опорно-двигательная, сердечно-сосудистая, бронхо-легочная, пищеварительная, нервная, органа зрения) с использованием процедуры последовательного распознавания Вальда: на основании диагностических коэффициентов и коэффициентов информативности для определения "диагностического вклада" каждого выявленного у пациента признака. При суммировании диагностических коэффициентов и достижении диагностического порога $+17$ следует сделать заключение о наличии у пациента НДСТ. При достижении диагностического порога $+21-23$ — можно прогнозировать благоприятное течение НДСТ. Достижение порога более $+23$ — свидетельствует о возможных осложнениях диспластических изменений, неблагоприятном прогнозе по инвалидизации пациентов и продолжительности их жизни [16]. Всем пациентам проводилось стандартное трансторакальное эхокардиосканирование в режиме двумерного серошкального сканирования, доплеровском и цветном режиме одномерного сканирования на аппарате Mindray M7 в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокар-

Таблица 1

**Морфофункциональные параметры ДФ ЛЖ у больных с ДД
и сохранной ФВ ЛЖ на фоне гипертонической болезни и НДСТ**

Показатель	АГ с НДСТ (n=20)	АГ без НДСТ (n=88)	Контрольная группа (n=23)	p, 1-2	p, 1-3	p, 2-3
ПЗР ЛП, мм	46,5 (43,0÷51,0)	45,0 (38,0÷54,0)	37,0 (26,0÷46,0)	0,59	<0,01	<0,01
Индексированный объем ЛП, мл/м ²	45,0 (40,0÷59,0)	43,5 (36,5÷49,0)	35,0 (28,0÷47,0)	0,01	0,09	0,85
Е, см/с	69,5 (59,5÷77,5)	62,5 (55÷74)	70,0 (65,0÷90,0)	0,39	0,22	0,22
А, см/с	73,5 (69,0÷89,5)	74,0 (66÷90)	58,0 (50,0÷66,0)	0,71	<0,01	<0,01
Е/А	0,91 (0,70÷1,05)	0,84 (0,68÷1,11)	1,5 (1,30÷1,70)	0,98	<0,01	<0,01
е'	6,9 (5,8÷7,3)	8,1 (7,7÷9,6)	4,9 (4,4÷5,1)	0,01	<0,01	<0,01
Е/е'	11,1 (9,8÷12,3)	8,7 (6,8÷9,1)	5,4 (4,5÷6,9)	0,01	<0,01	<0,01
DT, мс	200 (160÷225)	210,0 (190÷234)	189,0 (157,0÷224,0)	0,30	0,54	0,54
КДД, мм рт.ст.	8,33 (5,78÷9,01)	7,86 (6,67÷9,12)	7,26 (6,08÷8,11)	0,61	<0,01	<0,01
КДНС, дин/см ²	7,20 (6,11÷9,97)	6,71 (4,73÷8,81)	6,17 (5,19÷8,11)	0,19	<0,01	0,04

Примечание: значения представлены в виде Me [Q25; Q75].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, КДД — конечно-диастолическое давление, КДНС — конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка, ЛП — левое предсердие, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани, ПЗР — переднезадний размер, А — пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка, DT — deceleration time (время замедления потока раннедиастолического наполнения левого желудочка), Е — пиковая скорость раннедиастолического наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения митрального кольца, Е/А — отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения левого желудочка к пиковой скорости поздне-диастолического наполнения левого желудочка, Е/е' — показатель давления наполнения левого желудочка.

диографии, Европейской ассоциации визуализации сердечно-сосудистых заболеваний и Российского кардиологического общества [17, 18]. Оценка ДФ ЛЖ проводилась по трансмитральному потоку. В режиме импульсно-волнового доплера регистрировались следующие параметры ДФ ЛЖ: пиковая скорость раннедиастолического наполнения ЛЖ (Е), см/с; пиковая скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (А), см/с; отношение пиковой скорости раннедиастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднедиастолического наполнения ЛЖ (Е/А), ед.; время замедления потока раннедиастолического наполнения ЛЖ, мс. В режиме тканевой доплерографии регистрировались следующие параметры ДФ ЛЖ: время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс; время изоволюметрического расслабления ЛЖ, мс; скорость е', см/с; Е/е', ед.; конечное диастолическое напряжение стенки (КДНС) ЛЖ, дин/см², определяемое по уравнению Лапласа: $\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{конечный диастолический размер} / 4 \times \text{толщина задней стенки ЛЖ в диастолу}$. Расчет КДД проводился с использованием неинвазивного расчета давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) с использованием формулы: $\text{ДЗЛА} = 1,24 \times \text{Е/е}' + 1,9$; $\text{КДНС} = \text{ДЗЛА} \times \text{конечный диастолический размер} / 4 \times \text{толщина задней стенки ЛЖ в диастолу}$.

Классифицировали ДД миокарда ЛЖ по трём типам: ригидный, псевдонормальный и рестриктивный, которые определялись по следующим параметрам:

- по размерам ЛП в режиме двумерного серошального сканирования;
- по соотношению Е/А;

— по скорости в позднюю диастолу в импульсно волновом режиме;

— по интегральному эхокардиографическому соотношению Е/е' [17].

При преобладании раннего наполнения ДФ верифицировали как нормальную (Е>А). ДД 1 степени (ригидный) определяли при Е≤А, ДД 2 степени выявляли при наличии структурных изменений сердца (гипертрофия, дилатация ЛЖ, увеличение объема ЛП), снижении ФВ, либо у пациентов >65 лет, в случае Е>А и времени замедления потока ранне-диастолического наполнения ЛЖ <200 мс.

ДД 3 степени (рестриктивный тип) верифицировали при наличии структурных изменений сердца и Е/А >2 [12].

Оценка сократительной функции миокарда ЛЖ проводилась по методу Simpson в четырех и двухкамерной апикальных позициях в режиме двумерного серошального сканирования [17, 18].

Статистическая обработка. Анализ статистических данных проводили с помощью пакета "STATISTICA 13.0" (№ лицензии JРZ9041805602ARCН25ACD-6). Мера усреднения данных — медиана, мера разброса — 25%÷75%. Значимость различий оценивали с использованием критериев Манна-Уитни, χ^2 — Пирсона. Различия и корреляции признавались значимыми при $p < 0,05$. Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ на заседании № 6 от 18.09.2020г.

Результаты

При исследовании состояния ДФ ЛЖ у пациентов с АГ и НДСТ (1 группа) обращало на себя внима-

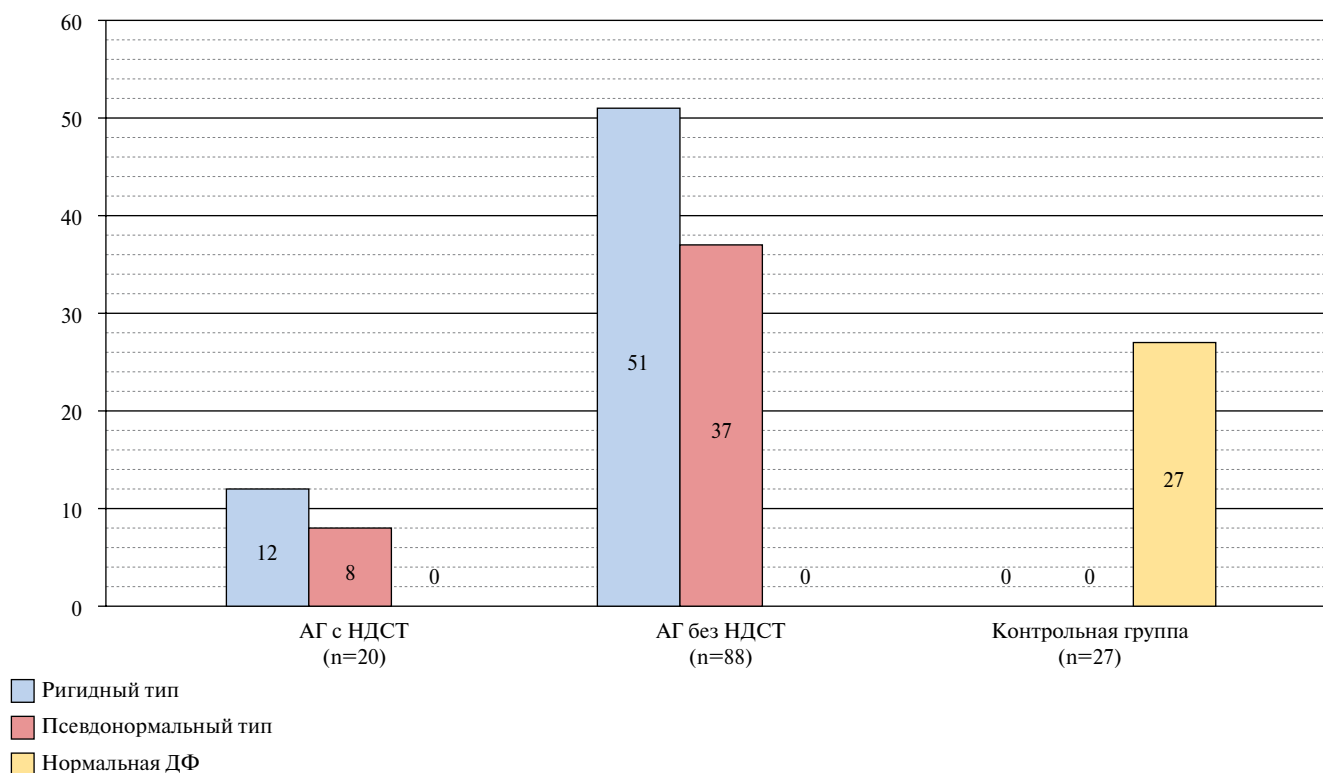


Рис. 1. Частота выявления различных типов ДД у пациенток постменопаузального периода с АГ с НДСТ и без нее.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДФ — диастолическая функция, НДСТ — недифференцированная дисплазия соединительной ткани.

ние изменение ряда параметров, свидетельствующих как о нарушении процессов активной релаксации, так и повышении жесткости миокарда ЛЖ (табл. 1). При оценке индексированного объема ЛП значимых различий между 1 группой и группой контроля не выявлено. При сравнении с группой контроля пациентки 1 группы характеризовались нарушением процессов активной релаксации ЛЖ в диастолу, подтверждением чему явилось статистически значимое снижение E/A . При анализе показателей, характеризующих жесткость миокарда ЛЖ в 1 группе и группе контроля, выявлены следующие различия. Скоростные показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение ЛЖ, оказались достоверно выше у пациенток с АГ и НДСТ в сравнении с контролем. Дополнительным индикатором, свидетельствующим об имеющейся ДД ЛЖ в исследуемой группе, является выявленное статистически значимое увеличение показателя КДНС ЛЖ в конце диастолы. Так, показатель КДНС прогрессивно возрастал от $6,17$ ($5,19 \div 8,11$) дин/см² в группе контроля до $7,20$ ($6,11 \div 9,97$) дин/см² в 1 группе ($p < 0,01$) (табл. 1).

При сравнительном анализе частоты встречаемости типов ДД у 108 (100%) пациенток выявлены нарушения ДФ ЛЖ, среди пациенток группы контроля нарушения ДФ не выявлено. У 8 (40%) пациенток в 1 группе встречалась "псевдонормализация" трансмитрального потока, у 12 из 20 пациенток (60%) выяв-

лена ДД ригидного типа, ни в одном случае не выявлено случаев рестриктивного нарушения ДФ (рис. 1).

При оценке ДФ ЛЖ у пациенток с АГ без признаков НДСТ (2 группа) получен ряд изменений показателей, свидетельствующих о нарушении ДФ (табл. 1). Пациентки с АГ без НДСТ имели статистически значимое снижение E/A , которое составило — $0,84$ ($0,68 \div 1,11$), тогда как в контрольной группе — $1,5$ ($1,30 \div 1,70$) ($p < 0,01$). При измерении показателей жесткости миокарда ЛЖ во 2 группе и группе контроля выявлены следующие изменения. Показатели, отражающие позднее диастолическое наполнение ЛЖ у пациенток с АГ, так же как и у пациенток с НДСТ, статистически значимо превышали таковые в группе контроля.

При анализе частоты встречаемости типов ДД у 2 из 3 (57,80%) пациенток 2 группы выявлена ДД ригидного типа, псевдонормальный тип имела каждая третья (32,2%) пациентка данной группы и ни одна пациентка не имела рестриктивного нарушения ДФ (рис. 1).

При сравнении ДФ ЛЖ у пациенток с АГ и НДСТ (1 группа) и АГ без признаков НДСТ (2 группа) статистически значимых различий выявлено меньше, чем при сравнении 1 и 2 группы с контролем (табл. 1). Пациентки с АГ и НДСТ имели статистически значимое снижение ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца (скорость e'), так, скорость e'

в 1 группе — 6,9 ($5,8 \div 7,3$), во 2 группе — 8,1 ($7,7 \div 9,6$) ($p < 0,01$).

E/e' статистически значимо выше в группе пациенток с АГ без НДСТ, 8,7 ($6,8 \div 9,1$) vs 11,1 ($9,8 \div 12,3$) в группе 1 ($p < 0,01$).

Индексированный объем ЛП у пациентов 1 группы составил 45,0 ($40,0 \div 59,0$) мл/м², 2 группы — 43,5 ($36,5 \div 49,0$) мл/м².

Таким образом, при всей схожести клинической картины и спектра встречаемости различных типов ДД при условии нормальной ФВ ЛЖ, рассчитанной по стандартной методике Simpson, больные с АГ и НДСТ имели более выраженное нарушение ДФ ЛЖ, чем пациенты с АГ без НДСТ.

Обсуждение

На начальных этапах развития ДД размеры ЛП чаще всего остаются нормальными [19]. Различия в структурных показателях ЛП у пациенток с АГ и НДСТ и АГ без НДСТ, полученные в текущем исследовании, могут свидетельствовать о наличии нарушения ДФ ЛЖ в течение длительного периода времени до обследования.

При НДСТ, вследствие деградации и нарушения синтеза коллагена, значительно изменяются ее характеристики, обеспечивающие растяжимость, что существенно влияет на резервуарную функцию ЛП [10]. ДД у пациентов с НДСТ обусловлена генетическими аномалиями, обеспечивающими нарушение биохимических процессов синтеза и деградации коллагена, приводящее к увеличению содержания в сыворотке сульфатированных гликозаминогликанов в результате повышенной активности матриксных металлопротеиназ, в т.ч. и обусловленной тканевым дефицитом магния [20].

Интегральное эхокардиографическое соотношение E/e' — высокочувствительный маркер давления наполнения ЛЖ. При $9 < E/e' < 15$ высока вероятность повышения давления наполнения в ЛЖ. Величина $E/e' > 15$ является высокоспецифичной для повышения давления наполнения в ЛЖ. В нашем исследовании значения E/e' у пациенток с АГ и НДСТ значимо превышали значения E/e' у пациенток без НДСТ, что свидетельствует о большей выраженности ДФ у пациенток с НДСТ.

В текущем исследовании как в 1, так и во 2 группе наиболее часто выявлялись начальные нарушения ДФ, соответствующие ригидному типу ДД. При этом среди пациенток с АГ и НДСТ псевдонормальный тип нарушения ДФ выявлялся в 40,0% случаев, против 32,8% случаев среди пациенток без НДСТ ($p = 0,1$).

В выборке пациенток, последовательно обратившихся к кардиологу в амбулаторных условиях, не выявлено случаев рестриктивного нарушения ДФ, как среди пациенток с АГ и НДСТ, так и с АГ без НДСТ, что в целом отражает благоприятный прогноз отно-

сительно прогрессирования клинических признаков ХСН [8, 11].

При наличии общих клинических проявлений и сходства эхокардиографических параметров, характеризующих ЛП и ЛЖ, у больных с НДСТ и АГ отмечаются более выраженные нарушения ДФ, чем у пациенток с АГ без НДСТ. На жесткостные свойства миокарда и его ремоделирование при данной патологии в значительной степени влияет синтез функционально неполноценного коллагена. Связанная с патологией коллагена возрастающая упругость миокарда в значительной мере затрудняет наполнение камер во время диастолы, рост внеклеточного матрикса из фактора компенсации на начальных стадиях заболевания становится важным фактором патогенеза постепенно нарастающей ХСН. Митральная регургитация у пациентов с пролапсом митрального клапана способствует увеличению предсердного компонента при сохраненной скорости раннего наполнения, увеличение ускорения и замедления потока быстрого наполнения, особенно, в условиях ремоделирования миокарда у пациентов с АГ. Пролапс митрального клапана способствует повышению давления в ЛП, дилатации сначала ЛП, а затем и ЛЖ, обуславливая прогрессирование ДД [8, 10, 19].

Увеличение параметров, характеризующих жесткость миокарда в группе пациенток с АГ и НДСТ, вероятно, обусловлено нарушением интрамурального кровотока, возникающего вследствие наличия аномальных хорд [10].

При сравнении полученных нами данных с результатами других исследователей следует отметить схожесть полученных данных. В ряде исследований, посвященных оценке ДФ женщин в поздней постменопаузе, наиболее часто выявлялся ригидный тип ДД, что подтверждено и нашим исследованием [13, 21].

Важный вклад в развитие ДД имеют заболевания, ассоциированные с постменопаузой, в частности, наличие остеопороза у женщин в постменопаузе ассоциируется с повышением показателей ремоделирования сердца, увеличением частоты ДД и патологических типов геометрического ремоделирования ЛЖ с преобладанием концентрического типа ремоделирования [22]. При этом НДСТ ассоциирована с более высокими рисками развития остеопороза в постменопаузе [16].

Заключение

Проведенный анализ эхокардиографических характеристик миокарда свидетельствует в пользу гипотезы о значимом вкладе ассоциированной с АГ НДСТ в развитие ДД ЛЖ у женщин постменопаузального периода.

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

Литература/References

- Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiia*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient "portrait", clinic, and diagnostics. *Kardiologiia*. 2018;58(4S):55-64. (In Russ.) Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, "портрет" больного, клиника, диагностика. *Кардиология*. 2018;58(4S):55-64. doi:10.18087/cardio.2018.4S.55-64.
- 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.
- Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Clinical guidelines. Congestive heart failure. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3-40. (In Russ.) Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2017;18(1):3-40. doi:10.18087/rhfj.2017.1.2346.
- Hancock HC, Close H, Mason JM, et al. High prevalence of undetected heart failure in long-term care residents: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFInCH) study. *Eur J Heart Fail*. 2013;15(2):158-65. doi:10.1093/eurjhf/hfs165.
- Russian Society of Cardiology (RSC) (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.
- Chand V. Understanding diastolic dysfunction. *JAAPA*. 2006;19(3):37-46. doi:10.1097/01720610-200603000-00006.
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: understanding mechanisms by using noninvasive methods. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(1 Pt 2):245-57. doi:10.1016/j.jcmg.2018.12.034.
- Anikin VV, Arsent'ev VG, Arutyunov GP, et al. Hereditary disorders of connective tissue in cardiology. Diagnosis and treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2013;(1s1):1-32. (In Russ.) Аникин В.В., Арсентьев В.П., Арутюнов Г.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. *Российский кардиологический журнал*. 2013;(1s1):1-32. doi:10.15829/1560-4071-2013-1s1.
- Tereschenko YuV, Nechaeva GI, Potapov VV, et al. Diastolic cardiac function in connective tissue dysplasia. *Lechaschi Vrach*. 2019;(7):46. (In Russ.) Терещенко Ю.В., Нечаева Г.И., Потапов В.В. и др. Диастолическая функция сердца при дисплазии соединительной ткани. *Лечащий Врач*. 2019;(7):46. doi:10.26295/OS.2019.68.20.009.
- Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47:2357-63. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.048.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-60. doi:10.1093/ehjci/jew082.
- Balmukamedova ZhA, Zrmyanskaya NS, Derbisalina GA. Subclinical left ventricular dysfunction in menopausal women. *Bioinotgmed*. 2021;6(53):36-43. (In Russ.) Бальмухамедова Ж.А., Зрмыанская Н.С., Дербисалина Г.А. Субклиническая дисфункция левого желудочка у женщин в менопаузальном периоде. *Биология и интегративная медицина*. 2021;6(53):36-43.
- Skali H, Shah A, Gupta DK, et al. Cardiac Structure and Function Across the Glycemic Spectrum in Elderly Men and Women Free of Prevalent Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in the Community Study. *Circ. Hear. Fail.* 2015;8(3):448-54. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001990.
- Serezina EK, Obrezan AG. The effect of sex and age hormonal changes on the development of heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3170. (In Russ.) Серезина Е.К., Обрезан А.Г. Влияние половозрастных гормональных изменений на формирование и развитие сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3170. doi:10.15829/1560-4071-2020-3710.
- Akatova EV, Anikin VV, Arsent'ev VG, et al. Undifferentiated connective tissue dysplasia (the project of guidelines). *Terapiya* 2019;7(33):9-42. (In Russ.) Акатова Е.В., Аникин В.В., Арсентьев В.Г. и др. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (проект клинических рекомендаций). *Терапия*. 2019;7(33):9-42. doi:10.18565/therapy.2019.7.9-42.
- Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS, et al. Clinical Applications of Ultrasonic Enhancing Agents in Echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(3):241-74. doi:10.1016/j.echo.2017.1.013.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Kukhareno SS, Yadrkhinskaya MN, Shatskaya OA, et al. Isolated left ventricular diastolic dysfunction in diabetes mellitus: opinions change. *Problems of Endocrinology*. 2016;62(6):10-9. (In Russ.) Кухаренко С.С., Ядрихинская М.Н., Шацкая О.А. и др. "Изолированная" диастолическая дисфункция миокарда при сахарном диабете: смена представлений. *Проблемы Эндокринологии*. 2016;62(6):10-9. doi:10.14341/probl201662610-19.
- Izmocherova NV, Shambatov MA, Bahtin VM, et al. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Pharmateca*. 2021;13(28):63-8. (In Russ.) Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Бахтин В.М. и др. Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Фарматека*. 2021;13(28):63-8. doi:10.18565/pharmateca.2021.13.63-68.
- Zelencova LR, Kuznecov GE, Tenchurina LR. Endothelial and diastolic dysfunction among women of perimenopausal age. *International Research Journal*. 2022;5(119):122-7. (In Russ.) Зеленцова Л.Р., Кузнецов Г.Э., Тенчурина Л.Р. Эндотелиальная и диастолическая дисфункция у женщин перименопаузального возраста. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2022;5(119):122-7. doi:10.23670/IRJ.2022.119.5.023.
- Tsarenok SYu. Structural and functional changes of myocardium in women with osteoporosis in combination with ischemic heart disease. *The Clinician*. 2017;11(3-4):50-8. (In Russ.) Царенок С.Ю. Структурно-функциональные изменения миокарда у женщин с остеопорозом в сочетании с ишемической болезнью сердца. *Клиницист*. 2017;11(3-4):50-8. doi:10.17650/1818-8338-2017-11-3-4-50-58.

Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии

Николаев К. Ю.^{1,2}, Шилова А. В.², Ковалева А. Я.³, Лифшиц Г. И.^{2,3}

Современная медицина успешно использует N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP) в качестве биомаркера многих сердечно-сосудистых заболеваний. Согласно ряду исследований, NT-proBNP также может играть роль в развитии резистентной артериальной гипертензии (РАГ), но существующие работы касаются этого вопроса лишь косвенно. В свою очередь, РАГ наносит серьёзный ущерб экономической и социальной сферам жизни общества, ухудшая качество жизни пациентов. Таким образом, сложность верификации и лечения РАГ, противоречивость описанных ассоциаций NT-proBNP и РАГ делает эту тему как никогда актуальной.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, натрийуретический пептид, BNP, антигипертензивная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федерального исследовательского центра Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ²ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, Новосибирск; ³ФГБНУ Института химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия.

Николаев К. Ю. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией неотложной терапии, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0003-4601-6203, Шилова А. В. — студентка 6 курса медицинского факультета, ORCID: 0000-0002-6356-348X, Ковалева А. Я.* — м.н.с. лаборатории персонализированной

медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины, профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.kovaleva@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, РАГ — резистентная артериальная гипертензия, НУП — натрийуретический пептид, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АНП — предсердный натрийуретический пептид, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NBD — последовательная блокада нефронов, NT-proBNP — N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 13.08.2022

Рецензия получена 30.09.2022

Принята к публикации 24.10.2022



Для цитирования: Николаев К. Ю., Шилова А. В., Ковалева А. Я., Лифшиц Г. И. Роль мозгового натрийуретического пептида в патогенезе резистентной артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5188. doi:10.15829/1560-4071-2023-5188. EDN SCOROR

Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension

Nikolaev K. Yu.^{1,2}, Shilova A. V.², Kovaleva A. Ya.³, Lifshits G. I.^{2,3}

Modern medicine has successfully used the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a biomarker for many cardiovascular diseases (CVDs). According to a number of studies, NT-proBNP may also play a role in the development of resistant hypertension (RH), but the existing work addresses this issue only indirectly. In turn, RH causes serious damage to the economic and social spheres, worsening the quality of life of patients. Thus, the complexity of verification and treatment of RH, the inconsistency of the described associations of NT-proBNP and RH makes this topic more relevant than ever.

Keywords: resistant hypertension, natriuretic peptide, BNP, antihypertensive therapy.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk; ²Novosibirsk

National Research State University, Novosibirsk; ³Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia.

Nikolaev K. Yu. ORCID: 0000-0003-4601-6203, Shilova A. V. ORCID: 0000-0002-6356-348X, Kovaleva A. Ya.* ORCID: 0000-0002-7041-5071, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Corresponding author:
a.kovaleva@inbox.ru

Received: 13.08.2022 **Revision Received:** 30.09.2022 **Accepted:** 24.10.2022

For citation: Nikolaev K. Yu., Shilova A. V., Kovaleva A. Ya., Lifshits G. I. Role of brain natriuretic peptide in the pathogenesis of resistant hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5188. doi:10.15829/1560-4071-2023-5188. EDN SCOROR

Резистентной артериальной гипертензией (РАГ) называют состояние, при котором, несмотря на адекватную комбинированную терапию из минимум трёх типов антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик, пациенту не удаётся достичь целевого уровня артериального давления (АД)

(<140/90 мм рт.ст.) в течение более чем одного месяца, либо АД может контролироваться лишь при использовании четырёх или более типов антигипертензивных препаратов [1].

По данным литературы, число случаев заболевания РАГ колеблется между 5% и 30% от общего на-

Ключевые моменты

- Рассмотрена роль N-концевого фрагмента про-мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в качестве маркера сердечно-сосудистых заболеваний в ассоциации, объясняющей механизм патогенеза резистентной артериальной гипертензии (РАГ).
- Повышенное высвобождение мозгового натрийуретического пептида является компенсаторной реакцией, направленной на снижение артериального давления и адаптацию организма, поэтому использование NT-proBNP может быть перспективным для определения прогноза РАГ.
- Согласно данным последних клинических исследований, перспективным видится применение двойного ингибирования активности неприлизина и сакубитрила/валсартана для снижения уровня NT-proBNP и эффективного контроля артериального давления у пациентов с РАГ.

Key messages

- The role of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as a cardiovascular marker in an association with resistant hypertension was considered.
- Increased release of brain natriuretic peptide is a compensatory response aimed at lowering blood pressure and adapting the body; so the use of NT-proBNP may be promising for determining the prognosis of resistant hypertension.
- According to recent clinical trials, the use of dual neprilysin inhibition and sacubitril/valsartan seems promising to reduce the NT-proBNP level and effectively control blood pressure in patients with resistant hypertension.

селения, в зависимости от страны и исследователя [2-4]. Однако, как отмечает ряд авторов в большинстве случаев, когда артериальная гипертензия (АГ) не отвечает на терапию, имеет место ложная РАГ [5]. По некоторым исследованиям, истинная распространенность РАГ составляет 10% [2].

Методология поиска источников

В нашей статье представлен обзор актуальных публикаций, посвященных мозговому натрийуретическому пептиду (brain natriuretic peptide, BNP) и N-концевому фрагменту мозгового натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP). Анализ источников литературы проводился с помощью электронных библиографических баз данных — PubMed, РИНЦ, MedLine, GoogleScholar, ScienceDirect. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: натрийуретический пептид (НУП), N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического гормона (В-типа) (NT-proBNP), биологические маркеры, резистентная артериальная гипертензия, N terminal pro B type natriuretic peptide (NT-proBNP/BNP), biological markers, resistant arterial hypertension. Наш обзор включает описание крупномасштабных рандомизированных исследований, проведенных за последние 5 лет. Результаты различных исследований показывают, что существует огромный научный интерес к роли NT-proBNP как маркера сердечно-сосудистой патологии, в частности, РАГ.

Биохимия НУП и его роль в регулировании АД

Группа НУП состоит из трёх биологически активных пептидов: предсердного НУП (atrial natriuretic peptide, ANP), BNP и натрийуретического пептида С-типа (C-type natriuretic peptide, CNP). ANP и BNP секретируются сердцем и оказывают аналогичные эффекты за счет увеличения внутриклеточного циклического гуанозинмонофосфата в тканях-мишенях [6].

Согласно данным литературы, система НУП играет важную роль в регулировании АД и объёма жидкости в организме благодаря своему плеiotропному эффекту. ANP и BNP секретируются кардиомиоцитами в ответ на растяжение миокарда [6, 7]. В результате циркуляции этих пептидов происходит снижение сосудистого тонуса и немедленное увеличение экскреции электролитов и воды почками. Данные пептиды также вызывают антифибротические и антигипертрофические эффекты в сердце, которые функционально противодействуют ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС) [6] и ослабляют активность симпатической нервной системы посредством взаимодействия с центральными путями вазопрессина [8].

Роль BNP и NT-proBNP в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний

В последние годы в мировом научном сообществе возник интерес к BNP как маркеру сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). На определенном этапе развития ССЗ их дальнейшее прогрессирование зависит от изменений в структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца, наличия гипертрофии миокарда и дилатации камер сердца, функционального состояния эндотелия, концентрации в плазме предсердного и мозгового НУП [9]. Таким образом, повышение уровня данного пептида может

указывать на хроническую сердечную недостаточность (ХСН), ишемию миокарда, легочную гипертензию и АГ [7, 10–12]. NT-proBNP так же, как и BNP признают независимым предиктором ССЗ. Важное преимущество NT-proBNP в качестве маркера перед BNP в том, что NT-proBNP циркулирует в крови намного дольше, чем BNP [11, 13]. Ряд исследований продемонстрировали ассоциацию снижения плазменного уровня NT-proBNP с повышением степени АГ [14–16]. В то же время анализ данных, полученных в ходе другого крупного исследования, показал, что уровень NT-proBNP в сыворотке крови прогрессивно повышался вместе с увеличением тяжести АГ, что особенно проявлялось при наличии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [9, 10]. Авторы этого исследования отмечают, что NT-proBNP обратно ассоциирован со средним АД и пульсовым давлением [9]. Определен ряд ССЗ, для которых BNP является ценным прогностическим биомаркером [11]. Отмечено, что при ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, инфаркте миокарда, хронической почечной недостаточности наблюдается повышение уровня натрийуретических гормонов в сыворотке крови, а при систолической дисфункции левого желудочка — повышение уровня НУП в моче. Известно, что уровень BNP ассоциирован с тяжестью ХСН. Согласно международным клиническим рекомендациям, NT-proBNP и BNP используются для прогноза и определения тяжести СН [17]. Однако необходимо понимать, что NT-proBNP не является универсальным маркером заболеваний сердечно-сосудистой системы человека. Отмечена недостаточная сила связи NT-proBNP с гемодинамикой и переносимостью физических нагрузок.

Роль BNP и NT-proBNP в регулировании АД

Роль BNP при АГ оценить однозначно довольно сложно. С одной стороны, более высокая концентрация NT-proBNP в сыворотке крови является надежным маркером повреждения сердца, вызванного повышенным АД, с другой стороны, снижение риска развития АГ ассоциируется с генетически повышенными концентрациями BNP или NT-proBNP [18]. В большинстве исследований упоминается прямая ассоциация повышенного уровня NT-proBNP в крови с высоким АД и увеличением тяжести ССЗ [17]. NT-proBNP в плазме оказывает значительное влияние на структуру и функциональные характеристики сердца. Незначительное повышение его уровня на ранних стадиях АГ приводит к снижению индекса относительной толщины стенок желудочков. При таком уровне NT-proBNP в плазме сохраняется нормальная геометрия сердца, однако наблюдается повышенная нагрузка на стенку левого желудочка. Повышенный уровень NT-proBNP в плазме на этой стадии является частью компенсаторного механизма, действуя на нейро-

гормональную цепь развития АГ, за счёт чего подавляет секрецию ренина и альдостерона, а также митогенную активность гладкомышечных и эндотелиальных клеток. Несмотря на это, при АГ кровяное давление и гемодинамические процессы оказывают нагрузку на сердечно-сосудистую систему, что может со временем приводить к её ремоделированию и развитию ГЛЖ. Таким образом, повышенное высвобождение BNP, по-видимому, является компенсаторной реакцией, направленной на сдерживание АД. Поэтому определение NT-proBNP имеет большое прогностическое значение при АГ. Его увеличение оценивается как один из факторов риска развития АГ или ухудшения её прогноза [19].

По результатам ультраструктурного исследования миокарда правого предсердия, при АГ наблюдается большое количество секреторных гранул, содержащих натрийуретические гормоны. При этом среди них преобладают гранулы, находящиеся в процессе формирования, либо в процессе растворения, тогда как в норме большая их часть должны быть зрелыми. При АГ баланс синтеза и выделения нарушен в сторону последнего, что может свидетельствовать о наличии острой реакции секреторного аппарата на внешние раздражители [20]. Так, в отечественном экспериментальном исследовании производили оценку воздействия солевой нагрузки на продукцию ANP и BNP в гранулах секреторных кардиомиоцитов крыс. По полученным данным, количество секреторных гранул BNP составило 40–48% от нормы, при этом было также подтверждено смещение динамики процесса секреции цитоплазматических гранул в сторону растворения. Авторы отмечают, что происходило раннее выделение НУП, предположительно, для нормализации АД, однако уровень АД не снижался. Возможно, это связано с подавлением солевой диетой адаптационного механизма регуляции АД НУП. Также авторы упоминают, что одним из факторов развития АГ может являться снижение плотности рецепторов к НУП [20].

Современные сведения о роли BNP и NT-proBNP в патогенезе РАГ

В настоящее время проведены многочисленные исследования, сообщающие о том или ином характере ассоциаций между NT-proBNP и РАГ, и зачастую противоречащие друг другу. Так, в ряде исследований была продемонстрирована прямая связь между высоким уровнем NT-proBNP в крови и наличием РАГ [19–22]. Однако все эти данные объединяет пожилой возраст исследуемой когорты пациентов, что могло исказить полученные результаты из-за наличия у них диастолической дисфункции, либо склеротических изменений сосудистой стенки, которые могут быть прямо ассоциированы с NT-proBNP [19]. Жесткость сосудистой стенки в значительной степени зависит от возраста, и её увеличение в процессе

старения можно считать естественным физиологическим процессом. С возрастом происходят процессы дегенерации эластических волокон в соединительной ткани, увеличение отложения коллагена, кальция, гликозаминогликанов, что в совокупности приводит к склерозу и фиброзу средней оболочки артериальных сосудов [21].

Другие исследования отмечают, что, несмотря на статистическую значимость ассоциации высокого уровня NT-proBNP и наличия РАГ, далеко не все пациенты с РАГ обладают повышенным NT-proBNP. Существуют генетические доказательства связи дефицита НУП с резистентным повышением АД и метаболическими нарушениями. Общие варианты в генах, кодирующих предшественники ANP и BNP, влияют на их уровни в крови. Аллели, связанные с повышенными концентрациями НУП, также были связаны с более низким кровяным давлением и снижением вероятности развития АГ [23]. Недавно было показано, что микроРНК (miR-425) отрицательно регулирует продукцию ANP, а распространенный генетический вариант делает продукцию ANP устойчивой к miR-425 [24]. В исследовании у афроамериканцев циркулирующие концентрации NT-proBNP после поправки на клинические ковариаты были на 40% ниже, чем у представителей европеоидной расы, что может быть частично связано с генетической изменчивостью [25]. Генетические вариации могут способствовать этническим различиям в уровнях НУП и предрасположенности к ССЗ и метаболическим заболеваниям.

Часто РАГ ассоциирована с наличием избыточной массы тела [2, 8]. Данная патофизиологическая связь основана на нарушении равновесия между системами РААС и НУП у пациентов с ожирением, что приводит к снижению экскреции натрия почками, увеличению объема циркулирующей крови. Отметим, что жировая ткань обладает генетически запрограммированным увеличением клиренса BNP. В жировой ткани синтезируются рецепторы НУП типа А и С — NPRA и NPRC, которые в норме синтезируются только в почках. У людей с ожирением снижено отношение NPRA/NPRC, благодаря чему наблюдается увеличение выведения НУП [2]. Также ожирение способствует развитию инсулинорезистентности и как следствие приводит к дисфункции эндотелия, к чрезмерной активации симпатoadrenalовой системы и РААС, результатом чего является снижение активности системы НУП [21].

Влияние гипотензивных препаратов на уровень NT-proBNP

Хорошо изучены эти влияния амлодипина при АГ. По истечению 2 нед. у пациентов, принимавших амлодипин, наблюдалось значительное снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови. Исходное медианное значение NT-proBNP составляло 1760 пг/мл до лечения, после лечения данный показатель

снизился до 458 пг/мл ($p < 0,001$) [26]. Амлодипин обладает как хорошо выраженным антигипертензивным действием за счет избирательного блокирования тока ионов кальция через медленные каналы гладкомышечных клеток сосудов и уменьшения сосудистого периферического сопротивления, так и влиянием на процессы ремоделирования сердца за счет уменьшения постнагрузки.

Рекомбинантные человеческие пептиды ANP (каперитид) и BNP (несиритид) были разработаны для внутривенного лечения острой декомпенсации СН. Применение низких доз несиритида также продемонстрировало эффективное снижение АД у пациентов с РАГ [8]. Но короткий период полувыведения из плазмы и необходимость внутривенного или подкожного введения исключают их постоянное использование, а значит и возможность терапевтического лечения ими при РАГ. Другой вариант фармакологической стратегии заключается в снижении клиренса НУП и ингибировании неприлизина, фермента, ответственного за деградацию НУП. Однако неприлизин является неоднозначным ферментом, который в дополнение к НУП расщепляет многие другие субстраты. В частности, неприлизин препятствует превращению ангиотензина I в II, что ограничивает применение ингибирования неприлизина в качестве монотерапии. Двойное ингибирование рецепторов ангиотензина II подтипа 1 и ингибирование неприлизина сакубитрилом/валсартаном снижает АД в большей степени, чем блокада рецепторов ангиотензина II подтипа 1 в отдельности. Сочетание валсартана с сакубитрилом показало эффективность в снижении уровня NT-proBNP (с 34,1 до 20,0 пг/мл; $p < 0,001$) [27]. Известно, что данная комбинация является безопасной и эффективной схемой для контроля РАГ. Крупное рандомизированное исследование (2572 участника) показало, что лечение сакубитрилом/валсартаном по сравнению со стандартным лечением эналаприлом или валсартаном приводило к статистически значимому снижению уровня NT-proBNP в плазме через 12 нед. (скорректированное среднее геометрическое отношение 0,84). В начале исследования средний уровень NT-proBNP составлял 786 пг/мл в группе сакубитрила/валсартана и 760 пг/мл в группе сравнения. Через 12 нед. у пациентов в группе сакубитрила/валсартана (скорректированное среднее геометрическое отношение к исходному уровню 0,82 пг/мл) наблюдалось значительно большее снижение уровней NT-proBNP, чем в группе сравнения (скорректированное среднее геометрическое отношение к исходному уровню 0,98 пг/мл) со скорректированным отношением среднего геометрического 0,84 [0,80-0,88] ($p < 0,001$) [28]. В совокупности эти наблюдения позиционируют агонисты НУП как многообещающую фармакологическую терапию для пациентов, страдающих РАГ.

В другом крупном исследовании проводилось сравнение двух разных стратегий лечения РАГ, основанных на последовательной блокаде нефронов (NBD) с комбинацией диуретиков или последовательной блокаде РААС (RASB) [29]. После 12 нед. данной терапии в группах различались следующие клиничко-лабораторные показатели: уровень ренина, альдостерона и калия был статистически значимо больше в группе NBD; скорость клубочковой фильтрации, уровень натрия и уровень BNP были статистически значимо больше в группе RASB. По сравнению с RASB, NBD вызвала большее снижение амбулаторного систолического АД, пульсового давления, системного сосудистого сопротивления, а также NT-proBNP. Авторы отмечают, что агрессивная стратегия снижения баланса натрия (NBD) у пациентов с РАГ предпочтительна для быстрого снижения напряжения сердечной мышцы и улучшения сердечной релаксации [29].

В последнее время особое внимание направлено на потенциальное преимущество ингибирования минералокортикоидных рецепторов антагонистами альдостерона. Добавление антагониста минералокортикоидов к тройной терапии, сочетающей блокатор РАС, антагонист кальция и диуретик, позволяет эффективно снижать АД при РАГ. В качестве такого препарата рекомендуется выбирать спиронолактон [30–32]. Согласно исследованию PATHWAY-2, спиронолактон более эффективен, чем доксазозин или бисопролол [30]. Так, при сравнении эффективности спиронолактона и бисопролола отмечалось, что спиронолактон лучше снижал уровень АД (на 10/4 мм рт.ст.) [31]. В сердечно-сосудистой системе активация минералокортикоидных рецепторов приводит к ГЛЖ и фиброзу миокарда, апоптозу кардиомиоцитов и ремоделированию сердца, эндотелиальной дисфункции, периваскулярному фиброзу и увеличению сосудистой жесткости. Потенциально возможные механизмы для объяснения эффекта антагонистов минералокортикоидных рецепторов на снижение уровня NT-proBNP включают предотвращение структурного и электрического ремоделирования предсердий, улучшение сердечной функции, модификация симпатического тонуса. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом ис-

следовании REMINDER с участием 1012 пациентов без ранее установленной ХСН было показано значимое снижение риска увеличения уровня BNP на фоне приема эплеренона на 40% (отношение рисков 0,60 [0,45–0,79], $p=0,0003$) по сравнению с плацебо. Повышенный уровень BNP определялся как >200 пг/мл, NT-proBNP >450 пг/мл (у пациентов в возрасте до 50 лет); >900 пг/мл (возраст 50–75 лет) или >1800 пг/мл (пациенты старше 75 лет) [32].

Таким образом, существует несколько терапевтических стратегий лечения РАГ, которые различаются по способу воздействия, за счёт чего по-разному влияют на уровень NT-proBNP и другие клиничко-лабораторные показатели. При этом необходимо отметить, что РАГ сложнее поддаётся контролю, чем нерезистентная АГ. Это хорошо демонстрирует сравнение исследований Fouassier D, et al. (2020) и Bovee D, et al. (2020): в обоих исследованиях достигается значительное снижение уровня NT-proBNP, однако если в случае РАГ требуется тщательно подобранная и сложная схема терапии, то в случае АГ оказывается достаточно обычной диеты с ограничением соли [29, 33].

Заключение

В настоящий момент существует несколько гипотез, объясняющих механизм формирования РАГ. Однако единого мнения о механизме участия BNP пока не сформировано. Многочисленные исследования, сообщающие о том или ином характере ассоциаций между NT-proBNP и РАГ, противоречат друг другу. Известные стратегии лечения РАГ недостаточно эффективны и, как правило, требуют индивидуальной коррекции для каждого пациента. Кроме того, перспективно выглядит использование NT-proBNP в качестве маркера РАГ. В пользу этого свидетельствует накопленный опыт использования NT-proBNP в качестве маркера других ССЗ. Таким образом, детальное изучение роли BNP позволит лучше разобраться в патогенетических механизмах РАГ и разработать более эффективные стратегии персонализированного лечения.

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

Литература/References

1. Kobalava ZD, 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.
2. Deneka IE, Rodionov AV, Fomin VV. The use of telmisartan in patients with refractory arterial hypertension and obesity. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):73–81. (In Russ.) Денека И.Э., Родионов А.В., Фомин В.В. Применение телмисартана у пациентов с резистентной артериальной гипертензией и ожирением. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):73–81. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-73-81.
3. Podzolkov VI, Bragina AE, Osadchii KK. Resistant Hypertension: Questions and Contemporary Answers. Rational Pharmacotherapy in Cardiology 2019;15(4):568–77. (In Russ.) Подзолков В.И., Брагина А.Е., Осадчий К.К. Резистентная гипертензия: вопросы и современные ответы. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2019;15(4):568–77. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-568-577.
4. Cai A, Calhoun DA. Resistant Hypertension: An Update of Experimental and Clinical Findings. Hypertension. 2017;70(1):5–9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.08929.
5. Calhoun DA, Schiffrin EL, Flack JM. Resistant Hypertension: An Update. Am J Hypertens. 2019;32(1):1–3. doi:10.1093/ajh/hpy156.
6. Nakagawa Y, Nishikimi T, Kuwahara K. Atrial and brain natriuretic peptides: Hormones secreted from the heart. Peptides. 2019;111:18–25. doi:10.1016/j.peptides.2018.05.012.
7. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. Int J Mol Sci. 2019;20(8):1820. doi:10.3390/ijms20081820.

8. Jordan J, Birkenfeld AL, Melander O, et al. Natriuretic Peptides in Cardiovascular and Metabolic Crosstalk: Implications for Hypertension Management. *Hypertension*. 2018;72(2):270-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11081.
9. Ojji D, Libhaber E, Lamont K. Circulating biomarkers in the early detection of hypertensive heart disease: usefulness in the developing world. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020;10(2):296-304. doi:10.21037/cdt.2019.09.10.
10. Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. Identification of ethnogenetic differences in genetic markers in the clinical course and damage to target organs in arterial hypertension in Russians and Buryats. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):103-13. (In Russ.) Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Этнические особенности течения генетических маркеров в клиническое течение и поражение органов мишеней при артериальной гипертензии у русских и бурят. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):103-13. doi:10.21688/1681-3472-2020-4-103-113.
11. Chaulin AM, Duplyakov DV. Increased natriuretic peptides not associated with heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4S):4140. (In Russ.) Чаулин А.М., Дупляков Д.В. Повышение натрийуретических пептидов, не ассоциированное с сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4S):4140. doi:10.15829/1560-4071-2020-4140.
12. Hickey PM, Lawrie A, Condliffe R. Circulating Protein Biomarkers in Systemic Sclerosis Related Pulmonary Arterial Hypertension: A Review of Published Data. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:175. doi:10.3389/fmed.2018.00175.
13. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. 2020;7(11):698-717. doi:10.1038/s41569-020-0381-0.
14. Kryukov NN, Gubareva IV. The relationship between N-terminal pro B-type natriuretic peptide and indicators of daily monitoring of blood pressure in middle-aged hypertensive men with chronic heart failure. *Arterial Hypertension*. 2013;22(3):263-73. (In Russ.) Крюков Н.Н., Губарева Н.В. Особенности взаимосвязи между N-терминальным промозговым натрийуретическим пептидом и показателями суточного мониторирования артериального давления у мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Артериальная гипертензия*. 2016;22(3):263-73. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-263-273.
15. Brodskaya TA, Nevzorova VA, Repina NI, et al. An issue of cardiovascular risk assessment depending on ethnicity and target organ damage. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017;16(4):93-9. (In Russ.) Бродская Т.А., Невзорова В.А., Репина Н.И. и др. Вопросы оценки сердечно-сосудистого риска в зависимости от этнической принадлежности и поражения органов-мишеней. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2017;16(4):93-9. doi:10.15829/1728-8800-2017-4-93-99.
16. Kovaleva AY, Kokh NV, Voronina EN, et al. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;10(10):66-71. (In Russ.) Ковалева А.Я., Кох Н.В., Воронина Е.Н. и др. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;10(10):66-71. doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71.
17. Tereshchenko SN, Zhiron IV, Uskach TM, et al. Eurasian association of cardiology (EAC)/national society of heart failure and myocardial disease guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (2020). *Eurasian heart journal*. 2020;(3):6-76. (In Russ.) Терещенко С.Н., Жиров И.В., Ускач Т.М. и др. Клинические рекомендации Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК)/Национальное общество специалистов по заболеваниям миокарда и сердечной недостаточности (НОИОН) по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (2020). *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;(3):6-76. doi:10.38109/2225-1685-2020-3-6-76.
18. Kutsch J, Faul C, von Scheidt W, et al. The association of the N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide response to exercise with disease severity in therapy-naïve pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Respir Res*. 2018;19(1):8. doi:10.1186/s12931-017-0712-9.
19. Turkoglu EI, Kircicegi Cicekdag EC. Resistant hypertension in elderly: a clinical manifestation of heart failure with preserved ejection fraction? retrospective single-center analysis. *Clin Exp Hypertens*. 2019;41(6):505-10. doi:10.1080/10641963.2018.1510945.
20. Galkina MV, Snopova LB, Prodanets NN, et al. Atrial and brain natriuretic peptides of secretory cardiomyocytes in salt-loading in experiment. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2016;8(3):49-55. (In Russ.) Галкина М.В., Снопова Л.Б., Проданец Н.Н. и др. Предсердный и мозговой натрийуретические пептиды секреторных кардиомиоцитов в условиях солевой нагрузки в эксперименте. *Современные технологии в медицине*. 2016;8(3):49-55. doi:10.17691/stm2016.8.3.05.
21. Sarzani R, Spannella F, Giulietti F, et al. Cardiac Natriuretic Peptides, Hypertension and Cardiovascular Risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24(2):115-26. doi:10.1007/s40292-017-0196-1.
22. Turkoqlu EI, Sekercioglu E. Is There a Correlation Between Left Atrium Diameter and NT-ProBNP Levels in Resistant Hypertension? *EJCM*. 2019;7(2):66-71. doi:10.32596/ejcm.galenos.2019.00009.
23. Xhaard C, Rouget R, Vodovar N, et al. Impact of natriuretic peptide polymorphisms on diastolic and metabolic function in a populational cohort: insights from the STANISLAS cohort. *ESC Heart Fail*. 2022;9(1):729-39. doi:10.1002/ehf2.13674.
24. Vandenwijngaert S, Ledsy CD, Agha O, et al. MicroRNA-425 and microRNA-155 cooperatively regulate atrial natriuretic peptide expression and cGMP production. *PLoS One*. 2018;13(4):e0196697. doi:10.1371/journal.pone.0196697.
25. Gupta DK, Claggett B, Wells Q, et al. Racial differences in circulating natriuretic peptide levels: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(5):e001831. doi:10.1161/JAHA.115.001831.
26. Dhungana SP, Karki P, Lamsal M. Utility of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction in asymptomatic hypertensive patients: comparison with echocardiography. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2019;11(1):14-8. doi:10.15171/jcvtr.2019.03.
27. Wang B, Wang GH, Ding XX, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan on resistant hypertension and myocardial work in hemodialysis patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2022;24(3):300-8. doi:10.1111/jch.14422.
28. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(19):1919-29. doi:10.1001/jama.2021.18463.
29. Fouassier D, Blanchard A, Fayol A, et al. Sequential nephron blockade with combined diuretics improves diastolic function in patients with resistant hypertension. *ESC Heart Fail*. 2020;7(5):2561-71. doi:10.1002/ehf2.12832.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
31. Kuzmin OB, Buchneva NN, Zhezha VV, et al. Uncontrolled Arterial Hypertension: Kidney, Neurohormonal Imbalance, and Approaches to Antihypertensive Drug Therapy. *Kardiologiya*. 2019;59(12):64-71. (In Russ.) Кузьмин О.Б., Бучнева Н.В., Жежа В.В. и др. Неконтролируемая артериальная гипертензия: почка, нейрогормональный дисбаланс и подходы к антигипертензивной лекарственной терапии. *Кардиология*. 2019;59(12):64-71. doi:10.18087/cardio.2019.12.n547.
32. Kovalenko EV, Markova LI, Belaya OL. Mineralocorticoid-receptor antagonists in the management chronic heart failure: the effectiveness and promising opportunities. *International Heart and Vascular Disease Journal*. 2022;10(34):33-43. (In Russ.) Коваленко Е.В., Маркова Л.И., Белая О.Л. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: доказанная эффективность и перспективные возможности. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2022;10(34):33-43. doi:10.24412/2311-1623-2022-34-33-43.
33. Bovee DM, Visser WJ, Middel I, et al. A Randomized Trial of Distal Diuretics versus Dietary Sodium Restriction for Hypertension in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(3):650-62. doi:10.1681/ASN.2019090905.



2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности

Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC)

При участии Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) в составе ESC

Авторы/Члены Рабочей группы: Theresa A. McDonagh* (Председатель) (Великобритания), Marco Metra* (Председатель) (Италия), Marianna Adamo (Координатор Рабочей группы) (Италия), Roy S. Gardner (Координатор Рабочей группы) (Великобритания), Andreas Baumbach (Великобритания), Michael Böhm (Германия), Haran Burri (Швейцария), Javed Butler (США), Jelena Čelutkienė (Литва), Ovidiu Chioncel (Румыния), John G. F. Cleland (Великобритания), Andrew J. S. Coats (Великобритания), Maria G. Crespo-Leiro (Испания), Dimitrios Farmakis (Греция), Martine Gilard (Франция), Stephane Heymans (Нидерланды), Arno W. Hoes (Нидерланды), Tiny Jaarsma (Швеция), Ewa A. Jankowska (Польша), Mitja Lainscak (Словения), Carolyn S. P. Lam (Сингапур), Alexander R. Lyon (Великобритания), John J. V. McMurray (Великобритания), Alex Mebazaa (Франция), Richard Mindham (Великобритания), Claudio Muneretto (Италия), Massimo Francesco Piepoli (Италия), Susanna Price (Великобритания), Giuseppe M. C. Rosano (Великобритания), Frank Ruschitzka (Швейцария), Anne Kathrine Skibelund (Дания), Группа Научной Документации ESC.

***Ответственные авторы:** два председателя комитета внесли равный вклад в разработку настоящих Рекомендаций.

Theresa McDonagh, Cardiology Department, King's College Hospital, Denmark Hill, London, SE5 9RS, United Kingdom. Tel: +44 203 299 325, E-mail: theresa.mcdonagh@kcl.ac.uk;

Marco Metra, Institute of Cardiology, ASST Spedali Civili di Brescia and Department of Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public Health, University of Brescia, Brescia, Italy. Tel: +39 303 07221, E-mail: metramarco@libero.it

Информация об авторах содержится в разделе об авторах.

Комитет по Практическим Рекомендациям (CPG) ESC представлены в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Association for Acute CardioVascular Care; AACVC), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions, ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), Европейская ассоциация превентивной кардиологии (European Association of Preventive Cardiology, EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Европейская ассоциация по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association, HFA).

Советы: Совет по кардионеврологии (Council of Cardio-Oncology), Совет по фундаментальной сердечно-сосудистой науке (Council on Basic Cardiovascular Science), Совет по клапанным болезням сердца (Council on Valvular Heart Disease).

Рабочие группы: Врожденные пороки сердца у взрослых (Adult Congenital Heart Disease), Сердечно-сосудистая фармакотерапия (Cardiovascular Pharmacotherapy), Кардиоваскулярная регенеративная и репаративная медицина (Cardiovascular Regenerative and Reparative Medicine), Сердечно-сосудистая хирургия (Cardiovascular Surgery), Телемедицина в кардиологии (e-Cardiology), Заболевания миокарда и перикарда (Myocardial and Pericardial Diseases), Миокардиальная функция (Myocardial Function).

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано ис-

ключительно 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 — издатель *European Heart Journal* (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 Рекомендациями ESC и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, изданными действующими организациями здравоохранения, в особенности в отношении надлежащего применения стратегий медицинской помощи и стратегий лечения. Медицинским работникам следует придерживаться Рекомендаций ESC 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. Рекомендации ESC 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 кардиологическое общество 2021. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Рецензенты: Rudolf A. de Boer (Координатор CPG) (Нидерланды), P. Christian Schulze (Координатор CPG) (Германия), Magdy Abdelhamid (Египет), Victor Aboyans (Франция), Stamatis Adamopoulos (Греция), Stefan D. Anker (Германия), Elena Arbelo (Испания), Riccardo Asteggiano (Италия), Johann Bauersachs (Германия), Antoni Bayes-Genis (Испания), Michael A. Borger (Германия), Werner Budts (Бельгия), Maja Cikes (Хорватия), Kevin Damman (Нидерланды), Victoria Delgado (Нидерланды), Paul Dendale (Бельгия), Polychronis Dilaveris (Греция), Heinz Drexel (Австрия), Justin Ezekowitz (Канада), Volkmar Falk (Германия), Laurent Fauchier (Франция), Gerasimos Filippatos

(Греция), Alan Fraser (Великобритания), Norbert Frey (Германия), Chris P. Gale (Великобритания), Finn Gustafsson (Дания), Julie Harris (Великобритания), Bernard Jung (Франция), Stefan Janssens (Бельгия), Mariell Jessup (США), Aleksandra Konradi (Россия), Dipak Kotecha (Великобритания), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ulf Landmesser (Германия), Christophe Leclercq (Франция), Basil S. Lewis (Израиль), Francisco Leyva (Великобритания), Aleš Linhart (Чешская Республика), Maja-Lisa Løchen (Норвегия), Lars H. Lund (Швеция), Donna Mancini (США), Josep Masip (Испания), Davor Milicic (Хорватия), Christian Mueller (Швейцария), Holger Nef (Германия), Jens-Cosedis Nielsen (Дания), Lis Neubeck (Великобритания), Michel Noutsias (Германия), Steffen E. Petersen (Великобритания), Anna Sonia Petronio (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Eva Prescott (Дания), Amina Rakisheva (Казахстан), Dimitrios J. Richter (Греция), Evgeny Schlyakhto (Россия), Petar Seferovic (Сербия), Michele Senni (Италия), Marta Sitges (Испания), Miguel Sousa-Uva (Португалия), Carlo G. Tocchetti (Италия), Rhian M. Touyz (Великобритания), Carsten Tschöpe (Германия), Johannes Waltenberger (Германия/Швейцария).

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 этого руководства, см. в разделе European Heart Journal online.

Ключевые слова: рекомендации, сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, фракция выброса, диагностика, фармакотерапия, нейрогормональные антагонисты, сердечная ресинхронизирующая терапия, механическая поддержка кровообращения, трансплантация, аритмии, сопутствующие забо-

левания, госпитализация, мультидисциплинарное лечение, прогрессирующая сердечная недостаточность, острая сердечная недостаточность.

Адаптированный перевод на русский язык: Симоненко М. А., врач-кардиолог-трансплантолог, научный сотрудник в НИЛ КПНТ, ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" Минздрава России, Санкт-Петербург.

Рецензенты: Лопатин Ю. М., д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии Института НМФО, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград. Иртюга О. Б., к.м.н., доцент кафедры кардиологии ИМО, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург.

Оригинальная публикация: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.



Для цитирования: 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168. EDN SJMIKK



2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC

Keywords: guidelines, heart failure, natriuretic peptides, ejection fraction, diagnosis, pharmacotherapy, neuro-hormonal antagonists, cardiac resynchronization therapy, mechanical circulatory support, transplantation, arrhythmias,

comorbidities, hospitalization, multidisciplinary management, advanced heart failure, acute heart failure.

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	121
Исследования, регистры	122
Сообщества, ассоциации, комитеты, организации	122
1. Преамбула	123
2. Введение	124
2.1. Что нового?	125
3. Определение, эпидемиология и прогноз	128
3.1. Определение сердечной недостаточности	128
3.2. Терминология	128
3.2.1. СН с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса	128
3.2.2. Правожелудочковая недостаточность	129
3.2.3. Другая терминология, используемая в описании СН	129
3.2.4. Терминология, ассоциированная с клинической тяжестью СН	129
3.3. Эпидемиология и естественная динамика сердечной недостаточности	130
3.3.1. Заболеваемость и распространенность	130
3.3.2. Этиология СН	130
3.3.3. Естественная динамика и прогноз	131
4. Хроническая сердечная недостаточность	133
4.1. Основные этапы диагностики хронической сердечной недостаточности	133
4.2. Натрийуретические пептиды	134
4.2.1. Использование в неострых случаях	134
4.3. Исследования для выявления этиологии хронической сердечной недостаточности	134
5. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса	135
5.1. Диагностика сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса	135
5.2. Фармакологические методы лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса	135

5.2.1. Цели фармакотерапии у пациентов с СНнФВ.....	135
5.2.2. Общие принципы фармакотерапии СНнФВ	136
5.3. Препараты, рекомендованные для пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса	137
5.3.1. иАПФ	137
5.3.2. ББ	137
5.3.3. АМКР	138
5.3.4. АРНИ	138
5.3.5. Ингибиторы SGLT2	138
5.4. Другие препараты, рекомендованные или которые должны рассматриваться у избранных пациентов с СНсФВ	139
5.4.1. Диуретики.....	139
5.4.2. БРА II типа I	140
5.4.3. Ингибитор I ₇ -канала	140
5.4.4. Комбинация гидралазина и динитрата изосорбида	140
5.4.5. Дигоксин	140
5.4.6. Недавно опубликованные результаты исследований СНнФВ.....	142
5.5. Стратегический фенотипический обзор лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.....	142
6. Управление сердечным ритмом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса	142
6.1. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	142
6.1.1. Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти	143
6.1.2. Первичная профилактика внезапной сердечной смерти	143
6.1.3. Отбор пациентов для имплантации ИКД	143
6.1.4. Программирование ИКД.....	144
6.1.5. Подкожные и переносные ИКД.....	144
6.2. Сердечная ресинхронизирующая терапия.....	145
6.3. Другие имплантируемые устройства.....	146
7. Сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса	147
7.1. Диагностика сердечной недостаточности со умеренно сниженной фракцией выброса.....	147
7.2. Клиническая характеристика пациентов с СНунФВ	147
7.3. Лечение пациентов с СНунФВ.....	147
7.3.1. иАПФ	147
7.3.2. БРА II типа I	147
7.3.3. ББ.....	148
7.3.4. АМКР	148
7.3.5. АРНИ.....	148
7.3.6. Другие препараты	148
7.3.7. Имплантируемые устройства	148
8. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса	148
8.1. Предпосылки к развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса	148
8.2. Клиническая характеристика пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса	149
8.3. Диагностика сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса	149
8.4. Лечение сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.....	151
9. Ведение мультидисциплинарной командой для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности	152
9.1. Профилактика сердечной недостаточности.....	152
9.2. Мультидисциплинарное лечение хронической сердечной недостаточности.....	152
9.2.1. Модели ухода	152
9.2.2. Характеристики и компоненты программы ведения пациентов с СН.....	153
9.3. Обучение пациента, изменение образа жизни	154
9.4. Физические тренировки	156
9.5. Наблюдение пациента с хронической сердечной недостаточностью	156
9.5.1. Общие параметры наблюдения	156
9.5.2. Мониторинг уровня биомаркеров	156
9.6. Телемониторинг	156
10. Прогрессирующая сердечная недостаточность.....	157
10.1. Эпидемиология, диагностика и прогноз	157
10.2. Ведение пациентов	159
10.2.1. Фармакотерапия и заместительная почечная терапия	159
10.2.2. МПК	162
10.2.3. ТС.....	163
10.2.4. Контроль симптомов и паллиативный уход.....	165
11. Острая сердечная недостаточность	165
11.1. Эпидемиология, диагностика и прогноз.....	165
11.2. Клинические проявления.....	168
11.2.1. Острая декомпенсированная СН	169
11.2.2. Острый отек легких	170
11.2.3. Изолированная правожелудочковая недостаточность.....	170
11.2.4. Кардиогенный шок.....	171
11.3. Лечение.....	173
11.3.1. Основные аспекты	173

11.3.2. Оксигенотерапия и/или вентиляция легких	175
11.3.3. Диуретики	175
11.3.4. Вазодилататоры	177
11.3.5. Инотропы.....	177
11.3.6. Вазопрессоры.....	177
11.3.7. Опиаты	178
11.3.8. Дигоксин	178
11.3.9. Профилактика тромбоэмболии	179
11.3.10. Кратковременная МПК.....	179
11.3.11. Критерии выписки из стационара и последующего наблюдения пациентов	179
12. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания	180
12.1. Нарушения ритма и проводимости.....	180
12.1.1. Фибрилляция предсердий	180
12.1.2. Желудочковые нарушения ритма.....	183
12.1.3. Симптоматическая брадикардия, паузы и АВ-блокада	184
12.2. Хронический коронарный синдром	184
12.2.1. МТ	184
12.2.2. Реваскуляризация миокарда.....	185
12.3. Клапанные пороки сердца	187
12.3.1. АС	187
12.3.2. Аортальная недостаточность	188
12.3.3. Митральная недостаточность	188
12.3.4. Трикуспидальная недостаточность	190
12.4. Артериальная гипертензия.....	190
12.5. Ишемический инсульт	191
13. Внекардиальные сопутствующие заболевания	191
13.1. Сахарный диабет	191
13.2. Заболевания щитовидной железы.....	193
13.3. Ожирение	193
13.4. Старческая астения, кахексия, саркопения.....	193
13.5. Анемия и дефицит железа	194
13.6. Почечная дисфункция.....	195
13.7. Нарушение водно-электролитного баланса: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия.....	196
13.8. Расстройство сна и нарушения дыхания во сне	198
13.9. Гиперлипидемия и гиполипидемическая терапия	198
13.10. Подагра и артрит	199
13.11. Эректильная дисфункция	199
13.12. Депрессия	199
13.13. Злокачественные новообразования	200
13.14. Инфекция	202
14. Особые состояния	204
14.1. Беременность	204
14.1.1. Беременность у пациентов с пред-существующей СН.....	204
14.1.2. Дебют СН во время беременности	204
14.2. Кардиомиопатии	205
14.2.1. Эпидемиология и диагностика	205
14.2.2. Лечение	209
14.3. Некомпактный миокард левого желудочка	210
14.4. Патология предсердий	210
14.4.1. Определение	210
14.4.2. Диагностика	210
14.4.3. Лечение	210
14.5. Миокардит	210
14.5.1. Эпидемиология и диагностика	210
14.5.2. Лечение	212
14.6. Амилоидоз	213
14.6.1. Эпидемиология и диагностика	213
14.6.2. Лечение амилоидоза и СН	215
14.7. Кардиомиопатия, вызванная накоплением железа.....	216
14.8. Врожденные пороки сердца у взрослых	216
15. Ключевые моменты	216
16. Убедительные доказательства	217
17. "Что делать" или "что не делать" из рекомендаций	219
18. Индикаторы качества	221
19. Дополнительные материалы	222
20. Информация об авторах	222
21. Приложение	223
22. Список литературы	224

Список сокращений и условных обозначений

AB — атриовентрикулярный	СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса
ABK — антагонисты витамина К	СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
AD — артериальное давление	СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса
ADПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка	СОАС — синдром обструктивного апноэ сна
AKШ — аортокоронарное шунтирование	CP — синусовый ритм
AMKP — антагонисты минералокортикоидных рецепторов	CC3 — сердечно-сосудистые заболевания
АН — аортальная недостаточность	CPТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
APНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина	CPТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором
AC — аортальный стеноз	CPТ-П — сердечная ресинхронизирующая терапия-пейсмекер
BB — бета-адреноблокаторы	ССР — сердечно-сосудистый риск
BKK — блокаторы кальциевых каналов	CH-MП — программы мультидисциплинарного лечения сердечной недостаточности
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса	TM — телемониторинг
БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина	TH — трикуспидальная недостаточность
BAБK — внутриаортальная балонная контрпульсация	TC — трансплантация сердца
в/в — внутривенный	TTГ — тиреотропный гормон
BMH — вторичная митральная недостаточность	ФВ — фракция выброса
BПC — врожденный порок сердца	ФК — функциональный класс
ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия	ФП — фибрилляция предсердий
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка	ХБП — хроническая болезнь почек
ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров	ХКС — хронический коронарный синдром
ДИ — доверительный интервал	ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4	ЦАС — центральное апноэ сна
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ИБС — ишемическая болезнь сердца	ЧСС — частота сердечных сокращений
ИК — индикатор качества	ЭКГ — электрокардиограмма
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор	ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
иЛЖ — искусственный левый желудочек	ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия
ИМ — инфаркт миокарда	ЭхоКГ — эхокардиография
ИМТ — индекс массы тела	AL — иммуноглобулин легкой цепи
КЖ — качество жизни	ATTR — транстиретиновый амилоидоз
КМП — кардиомиопатия	BNP — мозговой натрийретирующий пептид
КПР — комитет по практическим рекомендациям	CH ₂ DS ₂ -VASc — застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, возраст ≥75 (2 балла), сахарный диабет, инсульт (2 балла) — сосудистые заболевания, возраст 65–74 лет, половая категория
КТ — компьютерная томография	COVID-19 — новая коронавирусная инфекция
ЛЖ — левый желудочек	EROA — эффективная площадь отверстия регургитации
ЛП — левое предсердие	HbA _{1c} — гликированный гемоглобин
МК — митральный клапан	LGE — позднее усиление гадолинием
MH — митральная недостаточность	mWHO — модифицированный класс Всемирной организации здравоохранения
MHO — международное нормализованное отношение	NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид
MПK — механическая поддержка кровообращения	NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
MPT — магнитно-резонансная томография	PaO ₂ — парциальное давление кислорода
MT — медикаментозная терапия	PaCO ₂ — парциальное давление диоксида углерода
HM — некомпактный миокард	SAVR — хирургическая замена аортального клапана
HMG — низкомолекулярный гепарин	SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа
HP — натрийуретические пептиды	S-ICD — подкожный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
HPBP — нестероидные противовоспалительные препараты	SpO ₂ — сатурация кислорода
ОДСН — острая декомпенсированная сердечная недостаточность	SZC — цирконий натрия
OKC — острый коронарный синдром	TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана
OMT — оптимальная медикаментозная терапия	TSAT — насыщение трансферрина
OP — отношение рисков	wTTR-CA — транстиретиновый кардиальный амилоидоз дикого типа
ОCH — острая сердечная недостаточность	
OFЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография	
ПЖ — правый желудочек	
ПКМП — перипортальная кардиомиопатия	
PAAC — ренин-ангиотензин-альдостероновая система	
PKI — рандомизированное контролируемое исследование	
pCKФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации	
CAД — систолическое артериальное давление	
CD — сахарный диабет	
CKФ — скорость клубочковой фильтрации	
CH — сердечная недостаточность	

Исследования, регистры

AATAC — Ablation vs. Amiodarone for Treatment of Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted ICD/CRTD
 AF-CHF — Atrial fibrillation — Congestive Heart Failure
 AFFIRM — Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management
 AFFIRM-AHF — A Randomized, Double-blind Placebo-controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron-deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure
 AMICA — Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation
 CABANA — Catheter Ablation vs. ANti-arrhythmic drug therapy for Atrial fibrillation
 CANVAS-R — CANagliflozin cardioVascular Assessment Study — Renal
 CARE-HF — CARDiac RESynchronization in Heart Failure
 CASTLE-AF — Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with Left ventricular and Atrial Fibrillation
 CHAMPIT — Acute Coronary syndrome/Hypertension emergency/Arrhythmia/acute Mechanical cause/Pulmonary embolism/Infections/Tamponade
 CHARM — Candesartan in Heart Failure — Assessment of moRtality and Morbidity
 COAPT — Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for HF patients with functional mitral regurgitation
 COMMANDER-HF — A Study to Assess the Effectiveness and Safety of Rivaroxaban in Reducing the Risk of Death, Myocardial Infarction or Stroke in Participants With Heart Failure and Coronary Artery Disease Following an Episode of Decompensated Heart Failure
 COMPASS — Rivaroxaban for the Prevention of Major Cardiovascular Events in Coronary or Peripheral Artery Disease
 CORONA — Controlled ROSuvastatin multiNAtional
 CREDENCE — Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
 DAPA-HF — Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure
 DECLARE-TIMI 58 — Dapagliflozin Effect on CardiovascuLAR Events (Thrombolysis in Myocardial Infarction)
 DIAMOND — Patiromer for the Management of Hyperkalemia in Subjects Receiving RAASi Medications for the Treatment of Heart Failure
 DIG — Digitalis Investigation Group
 EAST-AFNET 4 — Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial 4
 EchoCRT — Echocardiography Guided Cardiac HFmrEF Resynchronization Therapy
 EMPA-REG OUTCOME — Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients
 EMPEROR-Reduced — EMPagliflozin outcome tRIal in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction
 GISSI-HF — Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico — Heart Failure
 GUIDE-HF — Hemodynamic-GUIDEd Management of Heart Failure
 HEART — Heart Failure Revascularization Trial
 INTERMACS — Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support
 I-PRESERVE — Irbesartan in Patients with Heart Failure and PRESERVED Ejection Fraction
 MADIT-CRT — Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronazation Therapy
 MADIT-II — Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II
 MADIT-RIT — Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial — Reduce Inappropriate
 MAGGIC — Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure
 MITRA-FR — Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation
 PARADIGM-HF — Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure
 PEP-CHF — Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure
 PREVEND — Prevention of Renal and Vascular End-stage Disease
 RACE II — Rate Control Efficacy in Permanent Atrial Fibrillation: a Comparison between Lenient versus Strict Rate Control II
 RAFT — Resynchronization/Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
 RATE-AF — Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation
 REMATCH — Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
 REVERSE — Resynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction
 REVIVED — REVascularization for Ischaemic Ventricular Dysfunction
 SCORED — Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk
 SENIORS — Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalizations in Seniors with Heart Failure
 SERVE-HF — Treatment of Sleep-Disordered Breathing with Predominant Central Sleep Apnea by Adaptive Servo Ventilation in Paients with Heart Failure
 STICH — Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
 STICHES — Extended follow-up of patients from the STICH trial
 STS — Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality
 Val-HeFT — Valsartan Heart Failure Trial
 VERTIS-CV — Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants with Vascular Disease
 VEST — Vest Prevention of Early Sudden Death Trial
 WARCEF — Warfarin and Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction

Сообщества, ассоциации, комитеты, организации

EACVI — European Association of Cardiovascular Imaging (part of the European Society of Cardiology)	ESC — European Society of Cardiology, Европейское общество кардиологов
EHRA — European Heart Rhythm Association	HFA — Heart Failure Association
EMA — European Medicines Agency	FDA — Food and Drug Administration

1. Преамбула

Рекомендации обобщают и оценивают имеющиеся данные с целью оказания помощи медицинским работникам в предложении наилучших стратегий ведения отдельного пациента с данным заболеванием. Руководства и их рекомендации должны способствовать принятию решений профессионалами в области здравоохранения в их повседневной практике. Однако окончательные решения в отношении отдельного пациента должны приниматься ответственными медицинскими работниками после консультации с пациентом и лицом, осуществляющим уход, в зависимости от ситуации.

Большое количество руководств было выпущено в последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC), а также другими обществами и организациями. Критерии качества для разработки руководств были установлены, чтобы все решения были прозрачными для пользователя, по причине их влияния на клиническую практику. Рекомендации по составлению и выпуску Руководства ESC можно найти на сайте ESC (<https://www.escardio.org/guidelines>). Рекомендации ESC представляют официальную позицию ESC по данной теме и регулярно обновляются.

Помимо публикации руководств по клинической практике, ESC выполняет международную исследовательскую программу EURObservational Research Programme, включающую международные регистры сердечно-сосудистых заболеваний (CC3) и вмешательств, которая необходима для оценки диагностических/терапевтических процессов, использования ресурсов и соблюдения правил. Эти реестры нацелены на улучшение понимания медицинской практики в Европе и во всем мире и основаны на высококачественных данных, собранных в ходе повседневной клинической практики.

Кроме того, ESC разработали и интегрировали в этот документ набор индикаторов качества (ИК), которые являются инструментами для оценки уровня выполнения рекомендаций и могут использоваться ESC, больницами, поставщиками медицинских услуг и специалистами для измерений в клинической практике, а также в образовательных программах наравне с основными положениями Рекомендаций по улучшению качества медицинской помощи и клинических исходов.

Члены этой Рабочей группы были отобраны ESC, включая представителей соответствующих специализированных групп ESC, чтобы представлять специалистов, занимающихся оказанием медицинской помощи пациентам с этой патологией. Отобранные эксперты в этой области провели всесторонний обзор опубликованных данных по ведению данного состояния в соответствии с политикой Комитета ESC по клиническим практическим рекомендациям

(КПР). Проведена критическая оценка диагностических и лечебных мероприятий, в т.ч. оценка соотношения риска и пользы. Были взвешены уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным вариантам лечения.

Эксперты группы авторов и рецензентов представили формы декларации интересов для всех отношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликта интересов. Их декларации интересов были рассмотрены в соответствии с правилами декларации интересов ESC, и их можно найти на веб-сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>), они были объединены в отчет и опубликованы в дополнительном документе одновременно с рекомендациями.

Этот процесс обеспечивает прозрачность и предотвращает потенциальные ошибки в процессах разработки и проверки. О любых изменениях в заявлениях о заинтересованности, возникающих в течение периода написания, сообщалось в ESC и вносились обновления. Целевая группа получила полную финансовую поддержку от ESC без какого-либо участия со стороны отрасли здравоохранения.

ESC КПР контролирует и координирует подготовку новых руководств. Комитет также отвечает за процесс одобрения настоящих Рекомендаций. Рекомендации ESC тщательно анализируются КПР и внешними экспертами. После внесения соответствующих изменений руководство подписывается всеми экспертами, участвующими в Рабочей группе. Окончательный документ утверждается КПР для публикации в *European Heart Journal*. Рекомендации были разработаны после тщательного рассмотрения научных и медицинских знаний и данных, доступных на момент их обнаружения.

Задача разработки Руководства ESC также включает создание образовательных инструментов и программ реализации рекомендаций, включая сжатые карманные версии рекомендаций, сводные слайды, сводные карточки для неспециалистов и электронную версию для цифровых приложений (смартфоны и т.д.). Эти версии являются сокращенными, поэтому для получения более подробной информации пользователь всегда должен иметь доступ к полной текстовой версии рекомендаций, которая находится в свободном доступе на веб-сайте ESC и размещена на веб-сайте *European Heart Journal*. Национальным кардиологическим обществам ESC рекомендуется одобрять, принимать, переводить и внедрять все рекомендации ESC. Необходимы программы внедрения, потому что было показано, что на исход заболевания может положительно повлиять тщательное применение клинических рекомендаций.

Медицинским работникам рекомендуется полностью учитывать Руководство ESC при вынесении клинического решения, а также при определении

и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее Руководство ESC никоим образом не отменяет личную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений с учетом состояния здоровья каждого пациента и после кон-

сультаций с этим пациентом или лицом, осуществляющим уход за пациентом, где это уместно и/или необходимо. Медицинский работник также несет ответственность за проверку правил и положений, применимых в каждой стране к лекарствам и устройствам на момент назначения.

Таблица 1

Класс рекомендаций

	Определение	Формулировка для использования
Класс I	Доказательства и/или общее согласие в отношении того, что данное лечение или процедура выгодно, полезно, эффективно	Рекомендовано или показано
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение во мнениях относительно полезности/эффективности данного лечения или процедуры	
Класс IIa	Вес доказательств/мнений в пользу полезности/эффективности	Должно рассматриваться
Класс IIb	Полезность/эффективность менее подтверждена доказательствами/мнениями	Может рассматриваться
Класс III	Доказательства или общее согласие с тем, что данное лечение или процедура не являются полезными или эффективными, а в некоторых случаях могут приносить вред	Не рекомендовано

Таблица 2

Уровень доказательности

Уровень доказательности A	Данные получены из нескольких рандомизированных клинических исследований или метаанализов
Уровень доказательности B	Данные получены из одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
Уровень доказательности C	Консенсусное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

2. Введение

Цель данного руководства ESC — помочь специалистам в области здравоохранения вести пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в соответствии с наилучшими имеющимися данными. К счастью, сейчас у нас есть множество клинических испытаний, которые могут нам помочь выбрать наилучший метод лечения, чтобы улучшить результаты для пациентов с СН; для многих это теперь предотвратимо, и поддается лечению. Руководство содержит практические рекомендации, основанные на доказательствах.

Мы пересмотрели формат предыдущих рекомендаций ESC по сердечной недостаточности 2016г [1] и выделили каждый фенотип СН как самостоятельный, определили его диагностику и лечение. В таблицах рекомендаций по терапии отмечается эффект лечения, подтвержденный классом и уровнем доказательности. Для СН со сниженной фракцией выброса (СНнФВ) рекомендации в таблицах сосредоточены на исходах смертности и заболеваемости. Там, где есть симптоматические преимущества, они выделены в тексте и/или в веб-приложениях. Подробные сводные данные испытаний, лежащие в основе рекомендаций, доступны в веб-приложениях. Для диагностических показаний мы предложили исследо-

вания, которые должны пройти все пациенты с СН, и исследования, которые могут быть нацелены на конкретные обстоятельства. Поскольку рандомизированные клинические исследования (РКИ) редко использовались при проведении диагностических исследований, то большинство доказательств можно отнести к уровню C. Однако это не означает, что не проводилась надлежащая строгая оценка диагностических тестов.

В этом руководстве мы решили сосредоточиться на диагностике и лечении СН, а не на профилактике. Управление сердечно-сосудистым риском (ССР) и многими ССЗ (особенно: системной гипертензией, сахарным диабетом (СД), ишемической болезнью сердца (ИБС), инфарктом миокарда (ИМ), фибрилляцией предсердий (ФП) и бессимптомной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ)) снизит риск развития СН, к которому обращаются многие другие инструкции ESC и Раздел 9.1 настоящего руководства [2-7].

Это руководство является результатом сотрудничества Рабочей группы (включая двух представителей пациентов), рецензентов и КПП ESC. Таким образом, это — консенсус/мнение большинства экспертов, которые давали консультации при создании документа.

2.1. Что нового?

В дополнение к рекомендациям, перечисленным ниже, в следующей таблице перечисляются некоторые новые концепции по сравнению с версией 2016г.

Новые концепции

Изменение термина "сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса" на "сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса" (СНунФВ).
Новый упрощенный алгоритм лечения СНнФВ.
Добавление алгоритма лечения СНнФВ в соответствии с фенотипами.
Модифицированная классификация острой СН.
Обновленные методы лечения большинства сопутствующих заболеваний, не связанных с ССЗ, включая СД, гиперкалиемию, дефицит железа и рак.
Обновленная информация о кардиомиопатиях (КМП), включая роль генетического тестирования и новых методов лечения.
Добавление ключевых показателей качества.

Новые рекомендации

Рекомендации	Класс
Рекомендации по диагностике СН	
Катетеризацию правых отделов сердца следует рассматривать у пациентов, у которых подозрение на СН связано с констриктивным перикардитом, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца и состояниями высокого выброса.	Ila
Катетеризация правых отделов сердца может рассматриваться у отдельных пациентов с СНсФВ для подтверждения диагноза.	Ilb
Рекомендации по лечению хронической СН	
СНнФВ	
Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются пациентам с СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти.	I
Веригигуат можно рассматривать у пациентов с II-IV ФК по NYHA, у которых отмечается ухудшение СН, несмотря на лечение иАПФ (или АРНИ), ББ и АМКР для снижения риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по СН.	Ilb
СНунФВ	
иАПФ можно рассматривать для пациентов с СНунФВ, чтобы снизить риск госпитализации и смерти от СН.	Ilb
БРА могут быть рассмотрены для пациентов с СНунФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти.	Ilb
ББ могут быть рассмотрены для пациентов с СНунФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти.	Ilb
АМКР может быть рассмотрен для пациентов с СНунФВ для снижения риска госпитализации и смерти от СН.	Ilb
Сакубитрил/валсартан можно рассматривать для пациентов с СНунФВ для снижения риска госпитализации и смерти от СН.	Ilb
СНсФВ	
Скрининг и лечение этиологии, ССЗ и не ССЗ сопутствующих заболеваний рекомендуется у пациентов с СНсФВ (см. соответствующие Разделы этого документа).	I
Профилактика и контроль	
Стратегии самоконтроля рекомендуются для снижения риска госпитализации по поводу СН и смертности.	I
Программы на дому и/или в клинике улучшают результаты и рекомендуются для снижения риска госпитализации и смертности от СН.	I

Следует рассмотреть вопрос о вакцинации против гриппа и пневмококка для предотвращения госпитализаций по поводу СН.	Ila
У пациентов с более тяжелым заболеванием, слабостью или сопутствующими заболеваниями следует рассмотреть программу кардиореабилитации, основанную на упражнениях, под наблюдением врача.	Ila
Неинвазивный домашний телемониторинг может быть рассмотрен у пациентов с СН, чтобы снизить риск повторных госпитализаций из-за ССЗ и СН, а также сердечно-сосудистой смерти.	Ilb

Рекомендации по ведению пациентов с прогрессирующей СН

Пациенты, рассматриваемые для долгосрочной МПК, должны иметь хороший комплаенс, соответствующую способность обращаться с устройством и психологическую поддержку.	I
ТС рекомендуется пациентам с прогрессирующей СН, рефрактерной к медикаментозной/аппаратной терапии, и не имеющим абсолютных противопоказаний.	I
Непрерывная терапия инотропными препаратами и/или вазопрессорами может быть рассмотрена у пациентов с низким сердечным выбросом и признаками гипоперфузии органов в качестве моста к МПК или ТС.	Ilb

Рекомендации по лечению пациентов с СН во время госпитализации

Пациентов, госпитализированных по поводу СН, рекомендуется тщательно обследовать, чтобы исключить стойкие признаки застоя перед выпиской и оптимизировать пероральное лечение.	I
Перед выпиской рекомендуется пероральное медикаментозное лечение, основанное на доказательствах.	I
Рекомендуется ранний контрольный визит через 1-2 нед. после выписки для оценки признаков застоя, переносимости препарата и начала и/или увеличения дозы доказательной терапии.	I

Рекомендации по лечению пациентов с СН и ФП

Для профилактики инсульта у пациентов с ФП с оценкой CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин следует рассмотреть возможность длительного лечения пероральными антикоагулянтами.	Ila
---	-----

Рекомендации по лечению пациентов с СН и ХКС

АКШ следует рассматривать как стратегию реваскуляризации первого выбора у пациентов, подходящих для хирургического вмешательства, особенно при наличии у них СД и при многососудистом поражении коронарных артерий.	Ila
Кандидатам на иЛЖ, нуждающимся в реваскуляризации коронарных артерий, следует по возможности избегать АКШ.	Ila
Коронарная реваскуляризация может рассматриваться для улучшения исходов у пациентов с СНнФВ, ХКС и коронарной анатомией, подходящей для реваскуляризации, после тщательной оценки индивидуального соотношения риска и пользы, включая коронарную анатомию (т.е. проксимальный стеноз >90% крупных сосудов, стеноз левой основной или проксимальной ПМЖА), сопутствующие заболевания, ожидаемую продолжительность жизни и перспективы пациента.	Ilb
ЧКВ можно рассматривать как альтернативу АКШ на основании оценки кардиологической бригады с учетом анатомии коронарных артерий, сопутствующих заболеваний и хирургического риска.	Ilb

Рекомендации по лечению пациентов с СН и клапанной патологией

Вмешательство на аортальном клапане, TAVI или SAVR рекомендуется пациентам с СН и тяжелым высокоградиентным аортальным стенозом для снижения смертности и улучшения симптомов.	I
Рекомендуется, чтобы выбор между TAVI и SAVR делала кардиологическая бригада в соответствии с индивидуальными предпочтениями пациента и особенностями, включая возраст, хирургический риск, клинические, анатомические и процедурные аспекты, взвешивая риски и преимущества каждого подхода.	I

Чрескожную пластику митрального клапана "край в край" следует рассматривать у тщательно отобранных пациентов со вторичной митральной недостаточностью, не подходящих для операции и не нуждающихся в коронарной реваскуляризации, у которых есть симптомы, несмотря на ОМТ, и которые соответствуют критериям для достижения снижения госпитализаций по поводу СН.	Ila	Внутривенное введение железа с карбоксимальтозой железа следует рассматривать у пациентов с симптомами СН, недавно госпитализированных по поводу СН, с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ и дефицитом железа, определяемым как ферритин сыворотки <100 нг/мл или ферритин сыворотки 100-299 нг/мл с TSAT $<20\%$, для снижения риска госпитализации по поводу СН.	Ila
Чрескожную пластику митрального клапана "край в край" следует рассматривать для улучшения симптомов у тщательно отобранных пациентов с вторичной митральной недостаточностью, не подходящих для хирургического вмешательства и не нуждающихся в коронарной реваскуляризации, которые имеют высокую симптоматику, несмотря на ОМТ, и которые не соответствуют критериям для снижения госпитализации по поводу СН.	Ilb	Лечение анемии при СН препаратами, стимулирующими эритропоэтин, не рекомендуется при отсутствии других показаний к этой терапии.	III
Рекомендации по лечению пациентов с СН и СД		Рекомендации по лечению пациентов с СН и злокачественными новообразованиями	
Ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа с риском сердечно-сосудистых событий для снижения частоты госпитализаций по поводу СН, серьезных сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной дисфункции и сердечно-сосудистой смерти.	I	Рекомендуется, чтобы онкологические больные с повышенным риском кардиотоксичности, определяемым анамнезом или факторами риска ССЗ, предшествующей кардиотоксичностью или воздействием кардиотоксических агентов, проходили оценку сердечно-сосудистой системы до запланированной противоопухолевой терапии, желательно кардиологом с опытом/интересом в кардио-онкологии.	I
Ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин и сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и СНнФВ для снижения числа госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти.	I	Лечение иАПФ и ББ (предпочтительно карведилолом) следует рассматривать у онкологических больных, у которых развивается систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как снижение ФВ ЛЖ на 10% или более и до значения $<50\%$, во время химиотерапии антрациклинами.	Ila
Ингибитор ДПП-4 саксаглиптин не рекомендуется назначать пациентам с СН.	III	Базовую оценку сердечно-сосудистого риска следует проводить у всех больных раком, которым назначено противораковое лечение, потенциально способное вызвать СН.	Ila
Рекомендации по лечению пациентов с СН и дефицитом железа		Рекомендации по лечению пациентов с СН и амилоидозом сердца	
Всем пациентам с СН рекомендуется периодически проходить скрининг на анемию и дефицит железа с общим анализом крови, определением концентрации ферритина в сыворотке и TSAT.	I	Тафамидис рекомендуется пациентам с подтвержденным генетическим тестированием наследственного hTTR-CA и симптомами на уровне I или II ФК по NYHA для снижения симптомов, числа госпитализаций по ССЗ и смертности.	I
		Тафамидис рекомендуется пациентам с амилоидозом сердца wtTTR-CA и симптомами на уровне I или II ФК по NYHA для снижения симптомов, числа госпитализаций по ССЗ и смертности.	I

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иЛЖ — искусственный левый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТС — трансплантация сердца, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, возраст ≥ 75 (2 балла), сахарный диабет, инсульт (2 балла) — сосудистые заболевания, возраст 65-74 лет, половая категория, hTTR — наследственный транстиретин, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, SAVR — хирургическая замена аортального клапана, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, TSAT — насыщение трансферрина, wtTTR-CA — транстиретиновый кардиальный амилоидоз дикого типа.

Изменения в рекомендациях

2021	Класс	2016	Класс
Рекомендации по диагностике СН			
Инвазивная коронарография может быть рассмотрена у пациентов с СНнФВ с претестовой вероятностью ИБС от средней до высокой и наличием ишемии при неинвазивных нагрузочных тестах.	IIb	Инвазивная коронарография должна быть рассмотрена у пациентов с СН и претестовой вероятностью ИБС от средней до высокой, а также при наличии ишемии при неинвазивных нагрузочных тестах (которые считаются подходящими для потенциальной коронарной реваскуляризации), чтобы установить диагноз ИБС и ее тяжесть.	IIa
КТ с коронарной ангиографией следует рассматривать у пациентов с низкой или средней претестовой вероятностью ИБС или у пациентов с сомнительными неинвазивными нагрузочными тестами, чтобы исключить стеноз коронарных артерий.	IIa	КТ ангиография коронарных сосудов может быть рассмотрена у пациентов с СН и от низкой до средней претестовой возможности ИБС, а также пациентам с сомнительными неинвазивными нагрузочными тестами для исключения стеноза коронарных артерий.	IIb
Рекомендации по имплантации устройств СНнФВ			
ИКД следует рассматривать для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов с симптоматической СН (II-III ФК по NYHA) неишемической этиологии и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ≥ 3 мес. ОМТ, при условии, что ожидается, что они проживут значительно дольше 1 года с хорошим функциональным статусом.	IIa	Первичная профилактика ИКД рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов с симптоматической СН (II-III ФК по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ≥ 3 мес. ОМТ, при условии, что ожидается, что они выживут значительно дольше, чем 1 год с хорошим функциональным статусом и ДКМП.	I
СРТ следует рассматривать у симптоматических пациентов с СН с синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS 130-149 мс, морфологией комплекса QRS БЛНПГ и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности.	IIa	СРТ рекомендуется симптомным пациентам с СН с синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS 130-149 мс, морфологией комплекса QRS БЛНПГ и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, с целью улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности.	I
Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которые получили обычный кардиостимулятор или ИКД и у которых впоследствии развилась прогрессирующая СН, несмотря на ОМТ, и у которых значительная часть стимуляции ПЖ, должны быть рассмотрены для "перехода" на СРТ.	IIa	Пациенты с СНнФВ, которые получили обычный кардиостимулятор или ИКД и у которых впоследствии развивается ухудшение СН, несмотря на ОМТ, и у которых высокая доля стимуляции ПЖ, могут быть рассмотрены для перехода на СРТ. Это не относится к пациентам со стабильной СН.	IIb
Рекомендации по лечению пациентов с ОСН			
Комбинацию петлевого диуретика с диуретиком тиазидного типа следует рассматривать у пациентов с резистентными отеками, которые не реагируют на увеличение дозы петлевого диуретика.	IIa	Комбинация петлевого диуретика с тиазидным диуретиком или спиронолактоном может быть рассмотрена у пациентов с резистентным отеком или недостаточным симптоматическим ответом.	IIb
У больных с ОСН и САД >110 мм рт.ст. в/в сосудорасширяющих средств можно рассматривать в качестве начальной терапии для улучшения симптомов и уменьшения застоя.	IIb	У больных с гипертонической болезнью ОСН в/в сосудорасширяющих средств следует рассматривать в качестве начальной терапии для улучшения симптомов и уменьшения застоя.	IIa
Рутинное использование опиатов не рекомендуется, за исключением отдельных пациентов с сильной/непреодолимой болью или тревогой.	III	Опиаты можно использовать с осторожностью для облегчения одышки и беспокойства у пациентов с тяжелой одышкой, но тошнота и гипопноэ могут иметь место.	IIb
Краткосрочные МПК следует рассматривать у больных с кардиогенным шоком как "мост к восстановлению", "мост к решению", "мост к мосту". Дополнительные показания включают лечение причины кардиогенного шока, длительную МПК или ТС.	IIa	Краткосрочная МПК может рассматриваться при рефрактерном кардиогенном шоке в зависимости от возраста пациента, сопутствующих заболеваний и неврологической функции.	IIb
Рекомендации по лечению пациентов с СН и ФП			
НОАК рекомендуются вместо АВК у пациентов с СН, за исключением пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом или механическими протезами клапанов сердца.	I	Для пациентов с СН и неклапанной ФП, которым показана антикоагулянтная терапия по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, для антикоагулянтной терапии следует рассматривать НОАК, а не варфарин, поскольку НОАК связаны с более низким риском инсульта, внутримозгового кровоизлияния и смертности, что перевешивает повышенный риск желудочно-кишечного кровотечения.	IIa
ББ следует рассматривать для краткосрочного и долгосрочного контроля ЧСС у пациентов с СН и ФП.	IIa	Для пациентов с I-III ФК по NYHA ББ, обычно назначаемые перорально, безопасны и поэтому рекомендуются в качестве терапии первой линии для контроля частоты желудочков, при условии, что у пациента зумоления.	I
В случаях четкой связи между пароксизмальной или персистирующей ФП и ухудшением симптомов СН, которые сохраняются, несмотря на медикаментозную терапию, следует рассмотреть вопрос о катетерной абляции для профилактики ФП.	IIa	Катетерную абляцию АВ-узла можно рассматривать для контроля ЧСС и облегчения симптомов у пациентов, не реагирующих или не переносящих интенсивную фармакологическую терапию контроля частоты и ритма, при условии, что эти пациенты станут зависимыми от кардиостимулятора.	IIb

Рекомендации по лечению пациентов с СН и ХКС

Коронарную реваскуляризацию следует рассматривать для облегчения персистирующих симптомов стенокардии (или стенокардического эквивалента) у пациентов с СНнФВ, ХКС и коронарной анатомией, подходящей для реваскуляризации, несмотря на ОМТ, включающую антиангинальные препараты.	Ila	Реваскуляризация миокарда рекомендуется, когда стенокардия сохраняется, несмотря на лечение антиангинальными препаратами.	I
--	-----	---	---

Рекомендации по лечению пациентов с СН и СД

Ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа с риском сердечно-сосудистых событий для снижения числа госпитализаций по поводу СН, тяжелых сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной дисфункции и сердечно-сосудистой смерти.	I	Эмпаглифлозин следует рассматривать у пациентов с СД 2 типа, чтобы предотвратить или отсрочить начало СН и продлить жизнь.	Ila
--	---	--	-----

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонист витамина К, ББ — бета-адреноблокаторы, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, в/в — внутривенное введение, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КТ — компьютерная томография, МПК — механическая поддержка кровообращения, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТС — трансплантация сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧСС — частота сердечных сокращений, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, артериальная гипертензия, возраст ≥75 (2 балла), сахарный диабет, инсульт (2 балла) — сосудистое заболевание, возраст 65-74 лет, половая категория (женский), NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

3. Определение, эпидемиология и прогноз

3.1. Определение сердечной недостаточности

СН — это не отдельный патологический диагноз, а клинический синдром, состоящий из основных симптомов (например, одышка, отек лодыжек и утомляемость), которые могут сопровождаться признаками (например, повышенное давление в яремной вене, легочные хрипы и периферический отек). Это происходит из-за структурной и/или функциональной аномалии сердца, что приводит к повышенному внутрисердечному давлению и/или недостаточному сердечному выбросу в покое и/или во время физической нагрузки.

Выявление этиологии основной сердечной дисфункции обязательно в диагностике СН, т.к. специфическая патология поможет определить последу-

ющее лечение. Чаще всего СН возникает из-за дисфункции миокарда: систолической, диастолической или обеих форм. Тем не менее патология клапанов, перикарда и эндокарда, а также нарушения сердечного ритма и проводимости также могут вызывать или способствовать развитию СН.

3.2. Терминология

3.2.1. СН с сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса

Традиционно СН подразделяют на отдельные фенотипы на основании измерения фракции выброса (ФВ) ЛЖ (табл. 3). Обоснование этого связано с первоначальными испытаниями лечения СН, которые продемонстрировали существенное улучшение результатов у пациентов с ФВ ЛЖ ≤40%. Однако СН охватывает весь диапазон ФВ ЛЖ (нор-

Таблица 3

Определение СНнФВ, СНунФВ и СНсФВ

Тип СН	СНнФВ	СНунФВ	СНсФВ
1	Симптомы ± Признаки ^a	Симптомы ± Признаки ^a	Симптомы ± Признаки ^a
2	ФВ ЛЖ ≤40%	ФВ ЛЖ 41-49% ^b	ФВ ЛЖ ≥50%
3	—	—	Объективные признаки сердечной структурных и/или функциональных нарушений сердца, соответствующие наличию диастолической дисфункции ЛЖ/повышенному давлению наполнения ЛЖ, включая повышенный уровень натрийуретических пептидов ^c

Примечание: ^a — признаки могут отсутствовать на ранних стадиях СН (особенно при СНсФВ) и у оптимально леченных пациентов; ^b — для диагностики СНунФВ наличие других признаков структурного заболевания сердца (например, увеличение размера левого предсердия, гипертрофия ЛЖ или эхокардиографические показатели нарушения наполнения ЛЖ) делает диагноз более вероятным; ^c — для диагностики СНсФВ, чем больше количество присутствующих аномалий, тем выше вероятность СНсФВ.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса.

мально распределенная переменная), и измерение с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) подвержено значительной вариабельности. Мы определились со следующей классификацией СН (табл. 3):

- Снижение ФВ ЛЖ определяется как $\leq 40\%$, т.е. со значительным снижением систолической функции ЛЖ. Это обозначено как СНнФВ.

- Пациенты с ФВ ЛЖ от 41% до 49% имеют умеренно сниженную систолическую функцию ЛЖ, т.е. СНунФВ. Ретроспективный анализ РКИ по СНнФВ или СН с сохраненной ФВ (СНсФВ), в которые были включены пациенты с ФВ в диапазоне 40-50%, предполагает, что им может быть полезна терапия, аналогичная терапии с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ [8-13]. Это подтверждает переименование СНунФВ от "сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса" до "сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса" [14].

- Пациенты с симптомами и признаками СН, с признаками структурных и/или функциональных нарушений сердца и/или повышенным содержанием натрийуретических пептидов (НП), а также с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, имеют СНсФВ.

Диагностика СНнФВ, СНунФВ и СНсФВ более подробно описана в соответствующих разделах (Разделы 5, 7 и 8, соответственно). Эти определения согласуются с недавним отчетом об Универсальном определении СН [15].

Пациенты с не ССЗ, например, анемией, заболеваниями легких, почек, щитовидной железы или печени, могут иметь симптомы и признаки, очень похожие на симптомы СН, но при отсутствии сердечной дисфункции они не соответствуют критериям СН. Однако эти патологии могут сосуществовать с СН и усугублять синдром СН.

3.2.2. Правожелудочковая недостаточность

СН также может быть результатом недостаточности правого желудочка (ПЖ). Механика и функция ПЖ изменяются при перегрузке либо давлением, либо объемом [16]. Хотя основной причиной хронической недостаточности ПЖ является вызванная дисфункцией ЛЖ легочная гипертензия, существует ряд других причин дисфункции ПЖ (например, ИМ, аритмогенная дисплазия ПЖ (АДПЖ) или порок клапана) [17]. Диагноз устанавливается с помощью количественной оценки общей функции ПЖ, чаще всего с помощью ЭхоКГ, с использованием по крайней мере одного из следующих измерений: фракционное изменение площади (FAC); систолическая экскурсия плоскости трехстворчатого кольца (TAPSE); и полученная с помощью доплеровского изображения систолическая скорость S' трикуспидального кольца. Диагностика и лечение дисфункции ПЖ всесторонне освещены в недавнем документе с изложением позиции Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) [18].

3.2.3. Другая терминология, используемая в описании СН

СН обычно делят на две формы: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и острая сердечная недостаточность (ОСН). ХСН описывает тех, у кого был установлен диагноз СН или у кого симптомы проявляются постепенно. Если застойная СН ухудшается внезапно или медленно, эпизод можно описать как "декомпенсированную" СН. Это может привести к госпитализации или лечению внутривенным введением (в/в) диуретической терапии в амбулаторных условиях. Кроме того, СН может развиваться остро. Обе формы рассмотрены в разделе, посвященном ОСН (Раздел 11).

Некоторые люди с СН могут полностью выздороветь (например, у которых имеются алкогольная КМП, вирусный миокардит, синдромом такоубо, перипартальная КМП или тахикардиомиопатия). Другие пациенты с систолической дисфункцией ЛЖ могут показать существенное или даже полное восстановление систолической функции ЛЖ после получения лекарственной и аппаратной терапии.

3.2.4. Терминология, ассоциированная с клинической тяжестью СН

Самая простая терминология, используемая для описания степени тяжести СН, — это функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) (табл. 4). Однако это зависит исключительно от симптомов, и есть много других лучших прогностических показателей при СН [19]. Пациенты с легкими симптомами могут по-прежнему иметь высокий риск госпитализации и смерти [20]. Предсказание исхода особенно важно в случае прогрессирующей СН для выбора трансплантации сердца (ТС) и имплантации устройства. Это будет подробно рассмотрено в разделе, посвященном прогрессирующей СН (Раздел 10).

Таблица 4

Функциональная классификация NYHA, основанная на тяжести клинической симптоматики и физической активности

Класс I	Без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает чрезмерной одышки, усталости или сердцебиения.
Класс II	Незначительное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но обычная физическая активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
Класс III	Выраженное ограничение физической активности. Комфортно в покое, но менее обычная активность приводит к чрезмерной одышке, усталости или учащенному сердцебиению.
Класс IV	Невозможно выполнять любую физическую активность без дискомфорта. Симптомы в покое могут присутствовать. При любых физических нагрузках дискомфорт усиливается.

3.3. Эпидемиология и естественная динамика сердечной недостаточности

3.3.1. Заболеваемость и распространенность

В развитых странах заболеваемость СН с поправкой на возраст может снижаться, предположительно отражая более эффективное лечение ССЗ, но с увеличением возраста общая заболеваемость увеличивается [21-24]. В настоящее время заболеваемость СН в Европе составляет ~3/1000 человеко-лет (все возрастные группы) или ~5/1000 человеко-лет среди взрослых [25, 26]. Распространенность СН составляет 1-2% среди взрослого населения [21, 27-31]. Поскольку исследования обычно включают только выявленные/диагностированные случаи СН, истинная распространенность, вероятно, будет выше [32]. Распространенность увеличивается с возрастом: примерно с 1% среди лиц в возрасте <55 лет до >10% среди лиц в возрасте 70 лет и старше [33-36]. Обычно считается, что из людей с СН ~50% имеют СНнФВ

и ~50% имеют СНсФВ/СНунФВ, в основном на основании исследований, проведенных на госпитализированных пациентах [32, 35, 37, 38]. По результатам долгосрочного регистра ESC, 60% амбулаторных пациентов имеют СНнФВ, 24% — СНунФВ, а 16% — СНсФВ [39]. Немного >50% пациентов с СН — женщины [21, 40, 41].

3.3.2. Этиология СН

Наиболее частые причины (а также некоторые ключевые исследования) СН показаны в таблице 5. Этиология СН варьируется в зависимости от географического положения. В странах западного типа и в развитых странах преобладающими факторами являются ИБС и гипертония [27].

Что касается ишемической этиологии, СНунФВ напоминает СНнФВ, с более высокой частотой лежащих в основе ИБС по сравнению с теми, у которых есть СНсФВ [38, 42, 43].

Таблица 5

Причины СН, общие формы проявления и специальные исследования

Причины	Примеры проявлений	Специфические обследования
ИБС	Инфаркт миокарда Стенокардия или "аналог стенокардии" Аритмии	Инвазивная коронарография КТ коронарография Визуализирующие стресс-тесты (эхокардиография, нуклеарный, МРТ сердца)
Артериальная гипертензия	Сердечная недостаточность с сохраненной систолической функцией Злокачественная гипертензия/острый отек легких	24-часовое амбулаторное АД Плазменные метанефрины, визуализация почечной артерии Ренин и альдостерон
Клапанная болезнь	Первичное заболевание клапана, например, аортальный стеноз Вторичное клапанное заболевание, т.е. функциональная регургитация Врожденный порок клапана	Чреспищеводная эхо/стресс кардиография
Аритмии	Предсердные тахикардии Желудочковые аритмии	Амбулаторная запись ЭКГ Электрофизиологическое исследование, если показано
КМП	Все Дилатационная Гипертрофическая Рестриктивная АДПЖ Перипаритальная Синдром такоцубо Токсины: алкоголь, кокаин, железо, медь	МРТ сердца, генетическое тестирование Катетеризация правого и левого сердца
ВПС	Врожденно исправленная/восстановленная транспозиция магистральных артерий Шунтирующие поражения Устраненная тетрада аномалии Фалло-Эбштейна	МРТ сердца, ангиография Микроэлементы, токсикология, оценка функции печени, ГГТ МРТ сердца
Инфекционные	Вирусные миокардит Болезнь Чагаса ВИЧ Болезнь Лайма	МРТ сердца, ЭМБ Серология
Токсическое повреждение	Антрациклины Трастузумаб Ингибиторы VEGF Ингибиторы иммунных контрольных точек Ингибиторы протеасом Ингибиторы RAF+MEK	

Таблица 5. Продолжение

Причины	Примеры проявлений	Специфические обследования
Инфильтративные	Амилоидоз	Электрофорез сыворотки и свободные от сыворотки легкие цепи, белок Бенс-Джонса, сцинтиграфия костей, МРТ, КТ-ПЭТ, ЭМБ
	Саркоидоз	Сывороточный АПФ, МРТ сердца, ФДГ-ПЭТ, КТ органов грудной клетки, ЭМБ
	Паранеопластический	МРТ сердца, ЭМБ
Болезни накопления	Гемохроматоз	Исследования железа, генетика, МРТ (визуализация T2*), ЭМБ
	Болезнь Фабри	α -галактозидаза А, генетика, МРТ сердца (картирование T1)
	Болезнь накопления гликогена	
Эндомиокардиальная биопсия	Радиотерапия	МРТ сердца
	Эндомиокардиальный фиброз/эозинофилия	ЭМБ
	Карциноид	24-часовая моча 5-HIAA
Перикардит	Кальцификация	КТ органов грудной клетки, МРТ сердца, катетеризация правых и левых отделов сердца
	Инфильтративные изменения	
Метаболические нарушения	Эндокринное заболевание	TFT, метанефрины плазмы, ренин и альдостерон, кортизол
	Пищевые заболевания (дефицит тиамина, витамина B ₁ и селена)	Специфические питательные вещества плазмы
	Аутоиммунное заболевание	АЯА, АНЦА, ревматологический обзор
Нейромышечные заболевания	Атаксия Фридрейха	Исследования нервной проводимости, электромиограмма, генетика
	Мышечная дистрофия	Креатинкиназа, электромиограмма, генетика

Сокращения: 5-HIAA — 5-гидроксининдолуксусная кислота, АД — артериальное давление, АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, АНЦА — анти-нуклеарно-цитоплазматическое антитело, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АЯА — антиядерное антитело, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПС — врожденный порок сердца, ГТТ — гамма-глутамилтрансфераза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, МЕК — митоген-активируемая протеинкиназа, TFT — тест функции щитовидной железы, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

3.3.3. Естественная динамика и прогноз

Прогноз пациентов с СН значительно улучшился с тех пор, как несколько десятилетий назад появились публикации, посвященные первым исследованиям вариантов лечения. Однако прогноз остается неудовлетворительным, и качество жизни (КЖ) также заметно снижается. Улучшение прогноза было ограничено пациентами с СНнФВ.

Показатели смертности выше в наблюдательных, чем в клинических исследованиях [44]. В когорте округа Олмстед при изучении 1-летней и 5-летней смертности после постановки диагноза для всех типов пациентов частота встречаемости СН составила 20% и 53%, соответственно, между 2000 и 2010гг [45]. В исследовании, объединяющем когорты Framingham Heart Study (FHS) и Cardiovascular Health Study (CHS), сообщается о 67% смертности в течение 5 лет после постановки диагноза [46]. Несмотря на получение менее научно-обоснованного лечения, у женщин выживаемость выше, чем у мужчин [47].

Общий прогноз лучше у пациентов с СНунФВ по сравнению с СНнФВ [39]. Следует отметить, что изменение ФВ с течением времени является распространенным явлением, и у пациентов, у которых СНунФВ прогрессирует до СНнФВ, прогноз хуже, чем у тех, кто остается стабильным или переходит в категорию с более высокой ФВ [48-52].

Обычно считается, что СНсФВ обеспечивает лучшую выживаемость, чем СНнФВ, но большинство обсервационных исследований показывают, что эта разница незначительна [45, 46]. Напротив, большой

метаанализ MAGGIC пришел к выводу, что скорректированный риск смертности для пациентов с СНсФВ был значительно ниже, чем у пациентов с СНнФВ [53].

Исследования, проведенные в нескольких странах, показали, что между 1980 и 2000гг выживаемость пациентов с СН заметно улучшилась [41, 54-57]. Однако с тех пор эта положительная тенденция, возможно, выровнялась [45].

После постановки первоначального диагноза пациенты с СН госпитализируются в среднем один раз в год [54]. С 2000 по 2010гг средний уровень госпитализаций в когорте округа Олмстед составлял 1,3 человеко-лет. Интересно отметить, что большинство (63%) госпитализаций были связаны с причинами, не связанными с ССЗ [45]. Исследования, проведенные в нескольких европейских странах и Соединенных Штатах (США), показали, что частота госпитализаций с СН достигла пика в 1990-х годах, а затем снизилась [54, 55, 58-60]. Однако в недавнем исследовании случаев СН, проведенном в период с 1998 по 2017гг в Соединенном Королевстве (Великобритания), частота первых госпитализаций с поправкой на возраст увеличилась на 28% как для госпитализаций по всем причинам, так и для госпитализаций по поводу СН, и на 42% для госпитализаций по поводу внесердечных заболеваний [61]. Это увеличение было выше у женщин, что, возможно, связано с более высокими показателями коморбидности. Риск госпитализации при СН в 1,5 раза выше у пациентов с СД по сравнению с контрольной груп-

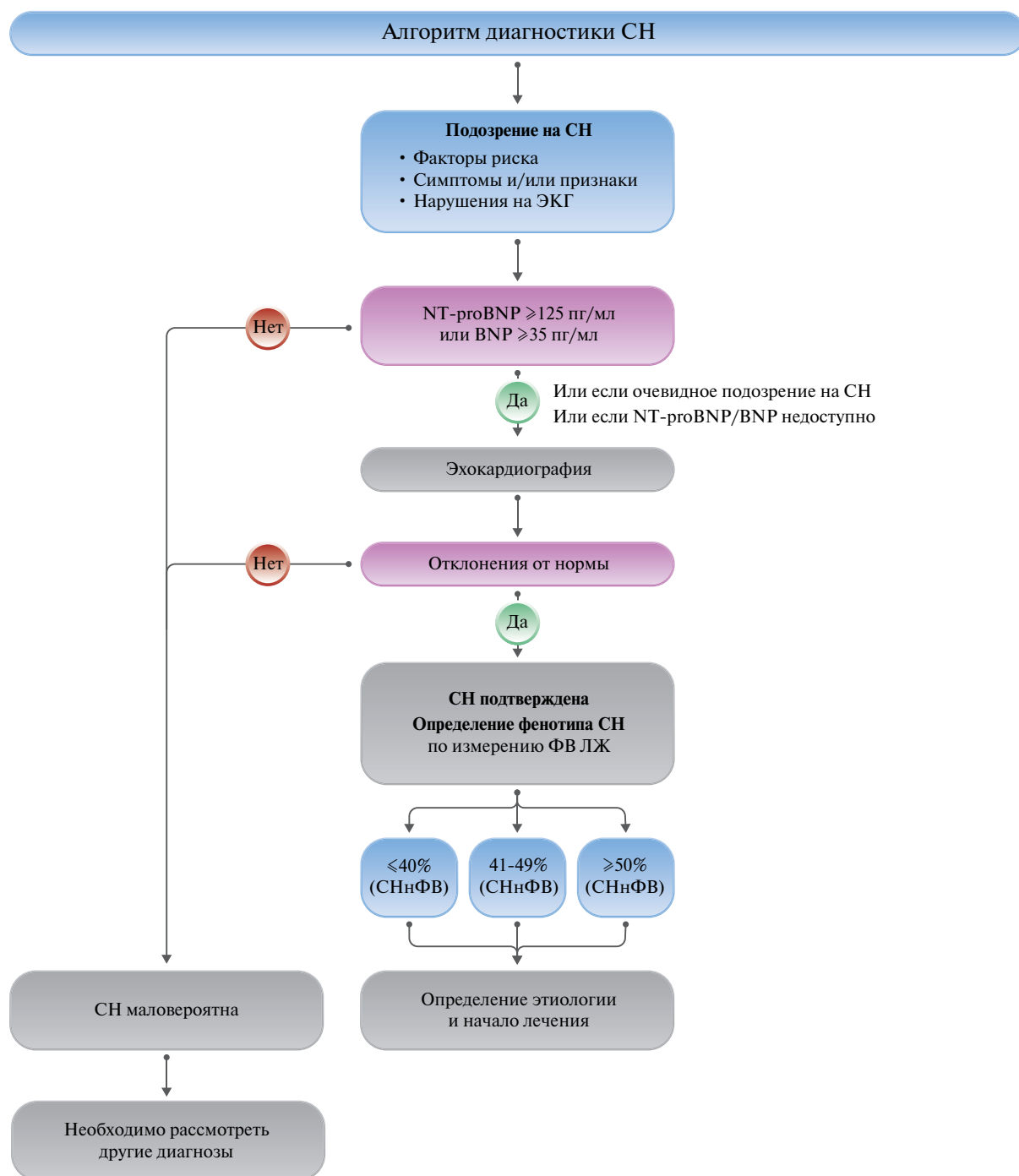


Рис. 1. Алгоритм диагностики СН.

Примечание: аномальные результаты эхокардиографии описаны более подробно в соответствующих разделах, посвященных СНнФВ (Раздел 5), СНунФВ (Раздел 7) и СНсФВ (Раздел 8).

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — натрийуретический пептид В-типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

пой. ФП, более высокий индекс массы тела (ИМТ) и более высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также низкая расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) являются сильными предикторами госпитализаций по поводу СН [29].

Ожидается, что из-за роста населения, старения и увеличения распространенности сопутствующих заболеваний абсолютное число госпитализаций по поводу СН значительно возрастет в будущем, возможно, на целых 50% в следующие 25 лет [24, 62].

4. Хроническая сердечная недостаточность

4.1. Основные этапы диагностики хронической сердечной недостаточности

Диагноз ХСН требует наличия симптомов и/или признаков СН и объективных доказательств сердечной дисфункции (рис. 1). Типичные симптомы включают одышку, усталость и отек лодыжек (табл. 6). Симптомы и признаки недостаточно точны, чтобы их можно было использовать в одиночку для диагностики СН [63–66].

Таблица 6
Симптомы и признаки, характерные для СН

Симптомы	Проявления
Типичные	Специфичные
Одышка	Повышенное яремное венозное давление
Ортопноэ	Гепатомегалия
Пароксизмальная ночная одышка	Рефлюкс
Снижение толерантности к физической нагрузке	Третий тон сердца (ритм галопа)
Усталость, утомляемость, увеличение времени восстановления после физической нагрузки	Верхушечный толчок, смещенный вбок
Отек лодыжек	
Менее типичные	Менее специфичные
Ночной кашель	Прибавка в весе (>2 кг в нед.)
Хрипы	Потеря веса (при далеко зашедшей СН)
Чувство раздутости	Истощение тканей (кахексия)
Потеря аппетита	Сердечный шум
Спутанность сознания (особенно у пожилых людей)	Периферический отек (лодыжки, крестец, мошонка)
Депрессия	Легочные крепитации
Сердцебиение	Плевральный выпот
Головокружение	Тахикардия
Обморок	Нерегулярный пульс
Бендопнеа ^a	Тахипноэ
	Дыхание Чейна-Стокса
	Гепатомегалия
	Асцит
	Холодные конечности
	Олигурия
	Узкое пульсовое давление

Примечание: ^a — этот симптом далеко зашедшей СН соответствует одышке при наклоне вперед [67].

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

Диагноз ХСН более вероятен у пациентов с ИМ, артериальной гипертензией, ИБС, СД, злоупотреблением алкоголем, хронической болезнью почек (ХБП), кардиотоксичной химиотерапией, а также у пациентов с семейным анамнезом КМП или внезапной смерти.

Для оценки пациентов с подозрением на ХСН рекомендуются следующие диагностические тесты:

(1) Электрокардиограмма (ЭКГ). Нормальная ЭКГ делает диагноз СН маловероятным [63]. ЭКГ может выявить такие аномалии, как ФП, зубцы Q, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и расширенный комплекс QRS

(табл. 7), которые увеличивают вероятность диагноза СН, а также могут помочь с подбором терапии.

Таблица 7
Причины повышенных концентраций натрийуретических пептидов [86–88]

Сердечные	Сердечная недостаточность ОКС Легочная эмболия Миокардит Гипертрофия левого желудочка Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия Клапанный порок сердца Врожденный порок сердца Предсердные и желудочковые тахикардии Ушиб сердца Кардиоверсия, шок ИКД Хирургические вмешательства на сердце Легочная гипертензия
Внесердечные	Пожилые возраст Ишемический инсульт Субарахноидальное кровоизлияние Почечная дисфункция Дисфункция печени (преимущественно цирроз печени с асцитом) Паранеопластический синдром ХОБЛ Тяжелые инфекции (включая пневмонию и сепсис) Тяжелые ожоги Анемия Тяжелые метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоз)

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОКС — острый коронарный синдром, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

(2) Рекомендуется измерение НП, если возможно. Концентрации мозгового НП (BNP) в крови <35 пг/мл, N-концевого фрагмента промозгового НП (NT-proBNP) <125 пг/мл или срединного пропрединного НП (MR-proANP) <40 пмоль/л [68] делают диагноз СН маловероятным, что более подробно рассмотрено в Разделе 4.2 [69, 70].

(3) Основные исследования, такие как определение уровня мочевины в крови и электролитов, креатинина, клинического анализа крови, анализы для оценки функции печени и щитовидной железы, рекомендованы, чтобы дифференцировать СН от других состояний и предоставить данные прогноза и назначить потенциальную терапию.

(4) ЭхоКГ рекомендуется в качестве основного исследования для оценки сердечной функции. Также как и определение ФВ ЛЖ, ЭхоКГ также предоставляет информацию о других параметрах, таких как размер камеры, эксцентрическая или концентрическая ГЛЖ, участки акинезии/гипокинезии (которые могут указывать на лежащие в основе ИБС, синдром такоубо или миокардит), функция ПЖ, легочная гипертензия, клапанная функция и оценка диастолической функции [16, 71].

(5) Рентген органов грудной клетки рекомендуется для исследования других возможных причин одышки (например, легочная болезнь). Он также может предоставить подтверждающие данные о СН (например, застой в легких или кардиомегалия).

Рекомендуемые диагностические тесты у всех пациентов с подозрением на наличие ХСН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
BNP/NT-proBNP ^c	I	B
ЭКГ (12 отведений)	I	C
Трансторакальная эхокардиография	I	C
Рентген органов грудной клетки	I	C
Стандартные анализы крови при сопутствующих заболеваниях, включающие в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, электролиты, оценку функции щитовидной железы, глюкозу натощак, HbA _{1c} , липидограмму, исключение железодефицитной анемии (трансферрин, ферритин)	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — использованная литература представлена в Разделе 4.2.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид.

4.2. Натрийуретические пептиды

Оценка концентрации НП в плазме рекомендуются в качестве начальной диагностики у пациентов с симптомами, указывающими на СН, чтобы исключить диагноз. Повышенные концентрации подтверждают диагноз СН, что помогает для подтверждения прогноза [72], и может помочь в дальнейшем исследовании сердца [73]. Однако следует отметить, что существует множество причин повышенного НП — как сердечно-сосудистых, так и внекардиальных, — которые могут снизить их диагностическую точность (табл. 7). Эти причины включают ФП, пожилой возраст и острое или хроническое заболевание почек [74]. И наоборот, концентрации НП могут быть непропорционально низкими у пациентов с ожирением [75].

4.2.1. Использование в неострых случаях

Диагностическая ценность НП, помимо признаков и симптомов и других диагностических тестов, таких как ЭКГ, оценивалась в нескольких исследованиях в учреждениях первичной медико-санитарной помощи [68, 76–80]. Целью этих исследований было либо исключить, либо установить диагноз СН. Рабочая группа рассмотрела исследования адекватного качества, которые включали в свои диагностические алгоритмы точки отсечения НП, ниже которых вероятность наличия СН была чрезвычайно низкой. Верхние пределы нормы при отсутствии острой болезни составляют 35 пг/мл для BNP и 125 пг/мл для NT-proBNP. В этих исследованиях отрицатель-

ные прогностические значения концентраций НП ниже указанных, варьируются от 0,94 до 0,98 [76–78]. Для MR-proANP имеется меньше данных, чем для ОСН. Для исключения СН можно использовать концентрацию <40 пмоль/л [68].

4.3. Исследования для выявления этиологии хронической сердечной недостаточности

Рекомендуемые тесты для определения этиологии застойной СН приведены в таблице 5.

ЭхоКГ с физической нагрузкой или фармакологическая стресс-ЭхоКГ могут использоваться для оценки индуцируемой ишемии у тех, кто считается подходящим для коронарной реваскуляризации [81]. У пациентов с СНсФВ, клапанной болезнью или необъяснимой одышкой стресс-ЭхоКГ может помочь уточнить диагноз [82].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с поздним усилением гадолиния (LGE), картирование Т1 и внеклеточный объем позволят выявить фиброз/рубец миокарда, которые, напротив, обычно являются субэндокардиальными у пациентов с ИБС до рубца на средней стенке, типичного для дилатационной КМП (ДКМП). Кроме того, МРТ сердца позволяет характеризовать миокард, например, миокардит, амилоидоз, саркоидоз, болезнь Шагаса, болезнь Фабри, некомпактный миокард (НМ) ЛЖ, гемохроматоз и АДПЖ [83, 84].

Компьютерная томография (КТ) с коронарной ангиографией может быть рассмотрена у пациентов с низкой или средней вероятностью дотестирования ИБС или у пациентов с сомнительными неинвазивными стресс-тестами, чтобы исключить диагноз ИБС [5].

Однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ) также может использоваться для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда, воспаления или инфильтрации миокарда. Сцинтиграфия с меченым технецием (Tc) бисфосфонатом показала высокую чувствительность и специфичность для визуализации сердечного транстиретинового амилоида [85].

Рекомендации по специализированным диагностическим тестам для отдельных пациентов с ХСН для выявления обратимых/излечимых причин СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
МРТ сердца		
МРТ рекомендуется для оценки структуры и функции миокарда у пациентов с плохими акустическими окнами эхокардиограммы.	I	C
МРТ рекомендуется для характеристики ткани миокарда при подозрении на инфильтративное заболевание, болезнь Фабри, воспалительное заболевание (миокардит), отсутствие уплотнения ЛЖ, амилоид, саркоидоз, перегрузку железом/гемохроматоз.	I	C

MPT с LGE следует учитывать при ДКМП, чтобы различать ишемическое и неишемическое повреждение миокарда.	Ila	C
Инвазивная коронарная ангиография (для тех, кто рассматривается для потенциальной коронарной реваскуляризации)		
Инвазивная коронарография рекомендуется пациентам со стенокардией, несмотря на фармакологическую терапию или симптоматическую желудочковую аритмию [5].	I	B
Инвазивная коронарография может быть рассмотрена у пациентов с СНФВ с претестовой вероятностью ИБС от промежуточной до высокой и наличием ишемии при неинвазивных нагрузочных тестах [89].	IIb	B
Неинвазивное тестирование		
КТ с коронарной ангиографией следует рассматривать у пациентов с низкой или средней претестовой вероятностью ИБС или с сомнительными неинвазивными нагрузочными тестами, чтобы исключить стеноз коронарной артерии.	Ila	C
Неинвазивная стресс-визуализация (МРТ, стресс-эхокардиография, ОФЭКТ, ПЭТ) может рассматриваться для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда у пациентов с ИБС, которым показана коронарная реваскуляризация [90-93].	IIb	B
Для выявления обратимой ишемии миокарда и выяснения причины одышки можно рассмотреть нагрузочные пробы [94-96].	IIb	C
Кардиопульмональный нагрузочный тест		
Кардиопульмональное нагрузочное тестирование рекомендуется как часть оценки ТС и/или МПК [94-96].	I	C
Кардиопульмональное нагрузочное тестирование следует рассматривать для оптимизации назначения тренировок с физической нагрузкой [94-96].	Ila	C
Для выявления причины необъяснимой одышки и/или непереносимости физической нагрузки следует рассмотреть возможность проведения кардиопульмонального нагрузочного тестирования [94-96].	Ila	C
Катетеризация правых отделов сердца		
Катетеризация правых отделов сердца рекомендуется пациентам с тяжелой СН, которым предстоит ТС и/или МПК.	I	C
Катетеризацию правых отделов сердца следует рассматривать у пациентов, у которых подозрение на СН связано с констриктивным перикардитом, рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца и состояниями высокого выброса.	Ila	C
Катетеризацию правых отделов сердца следует рассматривать у пациентов с вероятной легочной гипертензией, оцениваемой с помощью эхокардиографии, чтобы подтвердить диагноз и оценить ее обратимость перед коррекцией клапанного/структурного порока сердца.	Ila	C
Катетеризация правых отделов сердца может рассматриваться у отдельных пациентов с СНсФВ для подтверждения диагноза.	IIb	C

ЭМБ		
ЭМБ следует рассматривать у пациентов с быстро прогрессирующей СН, несмотря на стандартную терапию, когда существует вероятность специфического диагноза, который может быть подтвержден только в образцах миокарда [97, 98].	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПЭТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография, СН — сердечная недостаточность, СНФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТС — трансплантация сердца, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, LGE — позднее усиление гадолинием.

Коронарная ангиография рекомендуется пациентам с СН, имеющим стенокардию или "эквивалент стенокардии", несмотря на медикаментозное лечение, чтобы установить диагноз ИБС и ее тяжесть. Коронарная ангиография также может быть рассмотрена у пациентов с СНФВ, у которых есть средняя или высокая вероятность ИБС до проведения теста и которые считаются потенциально подходящими для коронарной реваскуляризации [5].

5. Сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса

5.1. Диагностика сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Диагноз СНФВ требует наличия симптомов и/или признаков СН и сниженной ФВ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$). Чаще всего это достигается с помощью ЭхоКГ. Подробную информацию о стандартах качества, которых следует придерживаться при определении наличия сниженной систолической функции ЛЖ с помощью ЭхоКГ, можно найти в позиционном документе Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [99]. Если оценка ФВ с помощью ЭхоКГ невозможна, затем можно использовать МРТ сердца или, в редких случаях, ядерные методы.

Алгоритм диагностики СНФВ изображен на рисунке 1. Для изучения лежащей в основе этиологии, пожалуйста, обратитесь к таблице 5.

5.2. Фармакологические методы лечения пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

5.2.1. Цели фармакотерапии у пациентов с СНФВ

Фармакотерапия является краеугольным камнем лечения СНФВ и должна быть назначена до того, как рассматривать имплантацию устройств, и наряду с немедикаментозными вмешательствами.

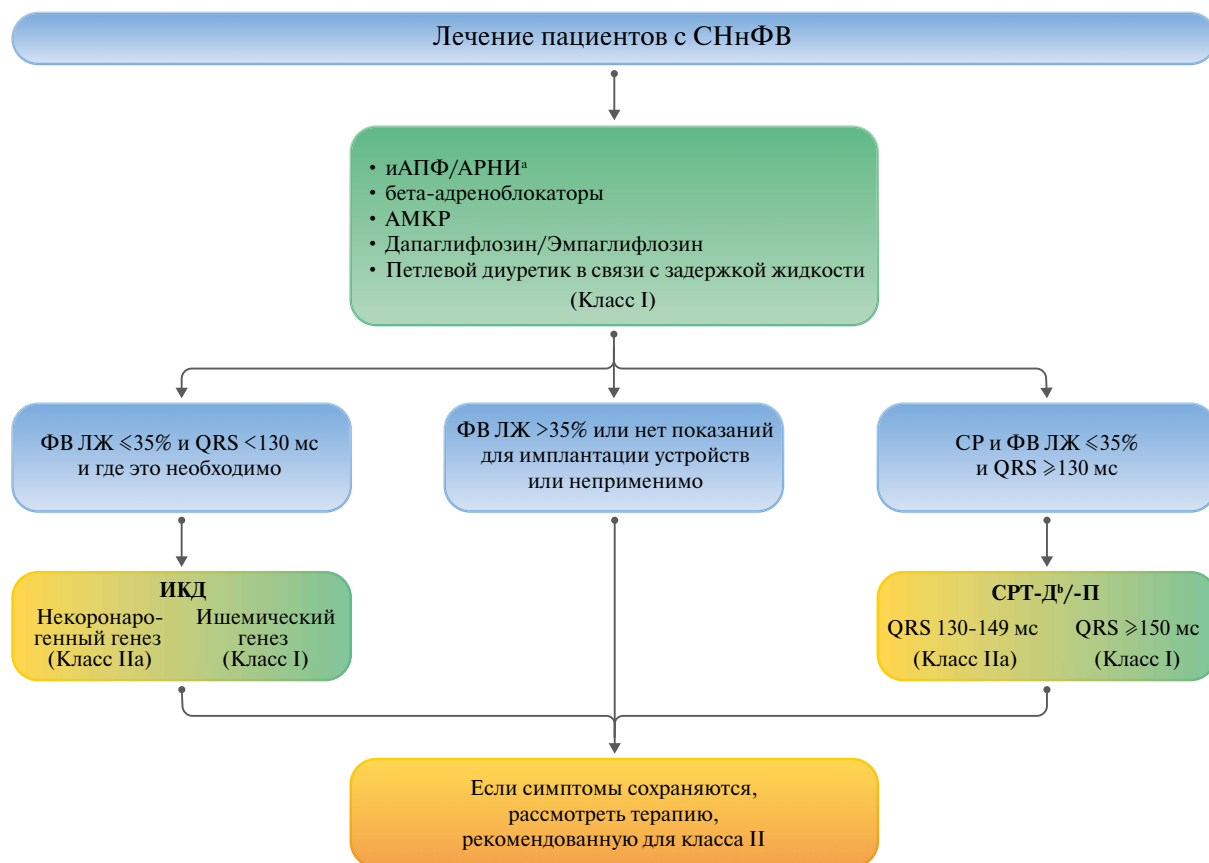


Рис. 2. Терапевтический алгоритм терапии I класса — показания для больного с СНнФВ.

Примечание: ^а — в качестве замены иАПФ, ^б — где это уместно. Класс I — зеленый. Класс IIa — желтый.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СР — синусовый ритм, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором, СРТ-П — сердечная ресинхронизирующая терапия с кардиостимулятором, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, QRS — зубцы Q, R и S (на электрокардиограмме в 12 отведениях).

Есть три основные цели лечения пациентов с СНнФВ: (i) снижение смертности, (ii) предотвращение повторных госпитализаций из-за ухудшения СН и (iii) улучшение клинического статуса, функциональной способности и КЖ [100-102].

Основные доказательства, подтверждающие рекомендации в этом разделе, для пациентов с симптоматической СНнФВ приведены в Дополнительных материалах (табл. 1).

На рисунке 2 представлен алгоритм лечебной стратегии, включая лекарственные препараты и устройства у пациентов с СНнФВ, для показаний класса I для снижения смертности (как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых). Рекомендации для каждого лечения приведены ниже.

5.2.2. Общие принципы фармакотерапии СНнФВ

Модуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или ингибиторов ан-

гиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ), бета-адреноблокаторов (ББ) и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) доказано улучшает выживаемость, снижает риск госпитализаций по поводу СН и уменьшает симптомы у пациентов с СНнФВ. Эти препараты служат основой фармакотерапии пациентов с СНнФВ. Триада иАПФ/АРНИ, ББ и АМКР рекомендуется в качестве краеугольной терапии для этих пациентов, если только препараты не противопоказаны или не переносятся [103-105]. Их следует титровать до доз, используемых в клинических испытаниях (или до максимально переносимых доз, если это невозможно). Это руководство по-прежнему рекомендует использовать АРНИ в качестве замены иАПФ у подходящих пациентов, у которых сохраняются симптомы на терапии иАПФ, ББ и АМКР; тем не менее АРНИ можно рассматривать как первую линию терапии вместо иАПФ [106, 107]. Рекомендуемые дозы этих препаратов приведены в таблице 8. Блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) по-прежнему играют роль у пациентов с непереносимостью иАПФ или АРНИ.

Таблица 8
Доказательные дозы препаратов, модифицирующих заболевание, в ключевых рандомизированных исследованиях у пациентов с СНнФВ

	Стартовая доза	Целевая доза
иАПФ		
Каптоприл ^a	6,25 мг 3 раза/сут.	50 мг 3 раза/сут.
Эналаприл	2,5 мг 2 раза/сут.	10-20 мг 2 раза/сут.
Лизиноприл ^b	2,5-5 мг 1 раз/сут.	20-35 мг 1 раз/сут.
Рамиприл	2,5 мг 2 раза/сут.	5 мг 2 раза/сут.
Трандолаприл ^a	0,5 мг 1 раз/сут.	4 мг 1 раз/сут.
АРНИ		
Сакубитрил/валсартан	49/51 мг 2 раза/сут. ^c	97/103 мг 2 раза/сут.
Бета-адреноблокаторы		
Бисопролол	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Карведилол	3,125 мг 2 раза/сут.	25 мг 2 раза/сут. ^e
Метопролола сукцинат (CR/XL)	12,5-25 мг 1 раз/сут.	200 мг 1 раз/сут.
Небиволол ^d	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
АМКР		
Эплеренон	25 мг 1 раз/сут.	50 мг 1 раз/сут.
Спиринолактон	25 мг 1 раз/сут. ^f	50 мг 1 раз/сут.
Ингибиторы SGLT2		
Дапаглифлозин	10 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Эмпаглифлозин	10 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Другие препараты		
Кандесартан	4 мг 1 раз/сут.	32 мг 1 раз/сут.
Лозартан	50 мг 1 раз/сут.	150 мг 1 раз/сут.
Валсартан	40 мг 2 раза/сут.	160 мг 2 раза/сут.
Ивабрадин	5 мг 2 раза/сут.	7,5 мг 2 раза/сут.
Веригигуат	2,5 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Дигоксин	62,5 мкг 1 раз/сут.	250 мкг 1 раз/сут.
Гидралазин/	37,5 мг 3 раза/сут./	75 мг 3 раза/сут./
Изосорбида динитрат	20 мг 3 раза/сут.	40 мг 3 раза/сут.

Примечание: ^a — указывает на иАПФ, где целевая дозировка получена из исследований после инфаркта миокарда; ^b — указывает на препараты, для которых было показано, что более высокая доза снижает заболеваемость/смертность по сравнению с более низкой дозой того же препарата, но не было проведено существенного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, а оптимальная доза не определена; ^c — сакубитрил/валсартан можно инициировать с более низкой начальной дозы 24/26 мг 2 раза/сут. для тех, у кого в анамнезе симптоматическая гипотензия; ^d — обозначает лечение, не снижающее сердечно-сосудистую смертность или смертность от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью (или не уступающее лечению, которое снижает); ^e — максимальная доза 50 мг 2 раза/сут. может вводиться пациентам с массой тела более 85 кг; ^f — спинолактон имеет необязательную начальную дозу 12,5 мг для пациентов, у которых состояние почек или гиперкалиемия требуют осторожности.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов-неприлизина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, CR — контролируемое высвобождение, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, XL — пролонгированное высвобождение.

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) дапаглифлозин и эмпаглифлозин, добавленные к терапии иАПФ/АРНИ/ББ/АМКР, снижа-

ли риск смерти от ССЗ и ухудшения СН у пациентов с СНнФВ [108, 109]. Если нет противопоказаний или непереносимости, дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются всем пациентам с СНнФВ, уже получавшим иАПФ/АРНИ, ББ и АМКР, вне зависимости от наличия СД.

Для отдельных пациентов с СНнФВ могут использоваться другие препараты. Они обсуждаются в Разделе 5.4.

5.3. Препараты, рекомендованные для пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Фармакологическое лечение показано пациентам с СНнФВ (ФВ ЛЖ $\leq 40\%$), II-IV функциональный класс (ФК) по NYHA

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
иАПФ рекомендуется пациентам с СНнФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти [110-113].	I	A
ББ рекомендуются пациентам со стабильной СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти [114-120].	I	A
АМКР рекомендуется пациентам с СНнФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти [121, 122].	I	A
Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются пациентам с СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти [108, 109].	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендуется в качестве замены иАПФ у пациентов с СНнФВ для снижения риска госпитализации и смерти по поводу СН [105].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса.

5.3.1. иАПФ

иАПФ были первым классом препаратов, снижающих смертность и заболеваемость у пациентов с СНнФВ [110-113]. Было также показано, что они улучшают симптомы [111]. Они рекомендуются всем пациентам, если они не противопоказаны или не переносятся. Их следует повышать до максимально переносимых рекомендуемых доз.

Практическое руководство по использованию иАПФ приведено в Дополнительных материалах (табл. 2).

5.3.2. ББ

Было показано, что ББ снижают смертность и заболеваемость у пациентов с СНнФВ, в дополнение к лечению иАПФ и диуретиками [114-120]. Они также улучшают симптомы [123]. Существует консенсус, что прием иАПФ и ББ можно начинать одновре-

менно, как только установлен диагноз симптоматической СНнФВ. Нет никаких доказательств в пользу назначения ББ перед иАПФ и наоборот [124]. ББ следует назначать клинически стабильным пациентам с эволюцией в низких дозах и постепенно увеличивать до максимально переносимой дозы. У пациентов, госпитализированных с ОСН, ББ следует назначать с осторожностью в больнице после того как пациент гемодинамически стабилизирован.

Метаанализ индивидуальных данных пациентов всех основных клинических исследований ББ у пациентов с СНнФВ не показал положительного эффекта на частоту госпитализаций и смертность в подгруппе пациентов с СНнФВ и ФП [125]. Однако поскольку это ретроспективный анализ подгруппы, и ББ не увеличили риск, комитет по разработке рекомендаций решил не давать отдельной рекомендации в зависимости от сердечного ритма.

Практическое руководство по применению ББ дано в Дополнительных материалах (табл. 3).

5.3.3. АМКР

АМКР (спиронолактон или эплеренон) рекомендуются всем пациентам с СНнФВ для снижения смертности и риска госпитализации с СН в дополнение к иАПФ и ББ [121, 122]. Они также улучшают симптомы [121]. АМКР блокируют рецепторы, связывающие альдостерон и, с разной степенью родства, рецепторы других стероидных гормонов (например, кортикостероидов и андрогенов). Эплеренон более специфичен для блокады альдостерона и, следовательно, вызывает гинекомастию в меньшей степени.

Следует проявлять осторожность при использовании АМКР у пациентов с нарушением функции почек и у пациентов с концентрацией калия в сыворотке $>5,0$ ммоль/л.

Практическое руководство по использованию АМКР приведено в Дополнительных материалах (табл. 4).

5.3.4. АРНИ

В исследовании PARADIGM-HF было показано, что сакубитрил/валсартан, АРНИ, превосходит эналаприл в снижении количества госпитализаций из-за ухудшения СН, сердечно-сосудистой смертности и общей смертности у пациентов с СНнФВ с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ (изменено на $\leq 35\%$ во время исследования) на амбулаторном этапе. Пациенты, участвовавшие в исследовании, имели повышенные концентрации НП в плазме, СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² и были способны переносить эналаприл, а затем сакубитрил/валсартан в течение вводного периода [105]. Дополнительные преимущества сакубитрила/валсартана включали улучшение симптомов и КЖ [105] снижение частоты СД, требующего лечения инсули-

ном [126], и снижение СКФ [127], а также снижение частоты гиперкалиемии [128]. Кроме того, использование сакубитрила/валсартана может позволить снизить потребность в петлевых диуретиках [129]. Симптоматическая гипотензия чаще наблюдалась у пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, по сравнению с эналаприлом, но, несмотря на развитие гипотензии, у этих пациентов также наблюдалась клиническая польза от терапии сакубитрилом/валсартаном [128, 130].

Таким образом, рекомендуется заменить иАПФ или БРА на сакубитрил/валсартан амбулаторным пациентам с СНнФВ, у которых сохраняются симптомы, несмотря на оптимальное лечение, описанное выше. В двух исследованиях изучалось использование АРНИ у госпитализированных пациентов, некоторые из которых ранее не получали иАПФ. Начало этого использования кажется безопасным и снижает последующую смерть от ССЗ или СН на 42% по сравнению с эналаприлом [106, 107, 131]. Таким образом, можно рассмотреть возможность назначения сакубитрила/валсартана у пациентов с СНнФВ, ранее не получавших иАПФ (т.е. *de novo*) (класс рекомендаций IIb, уровень доказательности В). Пациенты, которым назначают сакубитрил/валсартан, должны иметь адекватное артериальное давление (АД) и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м². После терапии иАПФ требуется период вымывания продолжительностью не менее 36 ч, чтобы свести к минимуму риск ангионевротического отека.

Практическое руководство по использованию АРНИ дано в Дополнительных материалах (табл. 5).

5.3.5. Ингибиторы SGLT2

В исследовании DAPA-HF изучались долгосрочные эффекты дапаглифлозина (ингибитор SGLT2) по сравнению с плацебо в дополнение к оптимальным лекарственным средствам терапии (ОМТ), заболеваемости и смертности у пациентов с амбулаторной СНнФВ [108]. Пациенты участвовали в исследовании, если они были II-IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, несмотря на ОМТ. Пациенты также должны были иметь повышенный уровень NT-proBNP в плазме и СКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² [108].

Терапия дапаглифлозином привела к снижению на 26% первичной конечной точки: сочетание ухудшения при СН (госпитализация или внеплановый визит, приведший к в/в терапии при СН) или смерти от ССЗ. Оба эти компонента были значительно сокращены. Более того, дапаглифлозин снизил смертность от всех причин [108], облегчил симптомы СН, улучшил физическое функционирование и КЖ у пациентов с симптоматической СНнФВ [132]. Польза наблюдалась сразу после начала приема дапаглифлозина, а абсолютное снижение риска было значительным. Выживаемость в одинаковой степени наблюда-

лась у пациентов с СНнФВ с СД и без него, а также по всему спектру значений HbA_{1c} [108].

Впоследствии исследование EMPEROR-Reduced показало, что эмпаглифлозин снижает комбинированную первичную конечную точку смерти от ССЗ или госпитализации при СН на 25% у пациентов с клинической картиной на уровне II-IV ФК (NYHA) и ФВ ЛЖ ≤40%, несмотря на ОМТ [109]. В это исследование были включены пациенты с СКФ >20 мл/мин/1,73 м², а также наблюдалось сокращение снижения СКФ у лиц, получавших эмпаглифлозин. Также это было ассоциировано с улучшением КЖ [133]. Хотя в исследовании EMPEROR-Reduced не было значительного снижения сердечно-сосудистой смертности, недавний метаанализ DAPA-HF и EMPEROR-Reduced не выявил неоднородности в смертности от ССЗ [134].

Таким образом, дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются в дополнение к ОМТ с иАПФ/АРНИ, ББ и АМКР пациентам с СНнФВ независимо от статуса СД. Диуретические/натрийуретические свойства ингибиторов SGLT2 могут дать дополнительные преимущества в уменьшении выраженности застоя и могут позволить снизить потребность в петлевых диуретиках [135].

Комбинированный ингибитор SGLT-1 и 2, сотаглифлозин, также изучался у пациентов с СД, госпитализированных с СН. Препарат снизил смертность от ССЗ и количество госпитализаций по поводу СН [136]. Более подробно это обсуждается в Разделах "ОСН" и "сопутствующие заболевания".

Терапия ингибиторами SGLT2 может увеличить риск рецидивов грибковых инфекций половых органов. Ожидается небольшое снижение СКФ после начала приема, оно обратимо и не должно приводить к преждевременному прекращению приема препарата.

Практические рекомендации по применению ингибиторов SGLT2 дапаглифлозина и эмпаглифлозина приведены в Дополнительных материалах (табл. 6).

5.4. Другие препараты, рекомендованные или которые должны рассматриваться у избранных пациентов с СНнФВ

Другие фармакологические методы лечения показаны отдельным пациентам с СНнФВ (ФВ ЛЖ ≤40%), II-IV ФК по NYHA

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Петлевые диуретики		
Диуретики рекомендуются пациентам с СНнФВ с признаками и/или симптомами застоя для облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и снижения числа госпитализаций по поводу СН [137].	I	C

БРА		
БРА ^c рекомендуются для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с симптомами, которые не переносят иАПФ или АРНИ (пациенты также должны получать ББ и АМКР) [138].	I	B
Ингибитор I₁-каналов		
Ивабрадин следует рассматривать у симптоматических пациентов с ФВ ЛЖ ≤35%, при СР и ЧСС в покое ≥70 уд./мин, несмотря на лечение доказательной дозой ББ (или максимально переносимой дозой ниже этой), иАПФ/(или АРНИ) и АМКР, для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти [139].	IIa	B
Ивабрадин следует рассматривать у симптоматических пациентов с ФВ ЛЖ ≤35%, при СР и ЧСС в покое ≥70 уд./мин, которые не переносят или имеют противопоказания к приему ББ для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти. Пациенты также должны получать иАПФ (или АРНИ) и АМКР [140].	IIa	C
Стимулятор растворимых рецепторов гуанилатциклазы		
Веригуат можно рассматривать у пациентов с II-IV ФК по NYHA, у которых отмечается ухудшение СН, несмотря на лечение иАПФ (или АРНИ), ББ и АМКР, для снижения риска сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН [141].	IIb	B
Гидралазин и изосорбида динитрат		
Гидралазин и изосорбида динитрат следует рассматривать у самоидентифицируемых чернокожими пациентами с ФВ ЛЖ ≤35% или с ФВ ЛЖ <45% в сочетании с дилатацией ЛЖ по III-IV ФК по NYHA, несмотря на лечение иАПФ (или АРНИ), ББ и АМКР, для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти [142].	IIa	B
Гидралазин и изосорбида динитрат можно рассматривать у пациентов с симптоматической СНнФВ, которые не переносят какие-либо иАПФ, БРА или АРНИ (или они противопоказаны), для снижения риска смерти [143].	IIb	B
Дигоксин		
Дигоксин может рассматриваться у пациентов с симптоматической СНнФВ при СР, несмотря на лечение иАПФ (или АРНИ), ББ и АМКР, для снижения риска госпитализации (как по любой причине, так и по поводу СН) [144].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — доказанное использование БРА при СНнФВ у кандесана, лозартана и валсартана.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СР — синусовый ритм, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

5.4.1. Диуретики

Петлевые диуретики рекомендуются для уменьшения признаков и/или симптомов застоя у пациентов с СНнФВ. Качество доказательств относительно

диуретиков низкое, и их влияние на заболеваемость и смертность не изучалось в РКИ. Однако следует также помнить, что основные испытания лечения, модифицирующего заболевание, СНнФВ проводились на высоком фоне применения петлевой диуретической терапии. Один метаанализ показал, что у пациентов с СНнФВ петлевые и тиазидные диуретики, по-видимому, снижают риск смерти и ухудшения СН по сравнению с плацебо, а по сравнению с активным контролем диуретики улучшают переносимость физической нагрузки [137].

Петлевые диуретики производят более интенсивный и более короткий диурез, чем тиазиды, хотя они действуют синергетически (последовательная блокада нефронов), и их комбинация может использоваться для лечения резистентности к диуретикам. Однако побочные эффекты более вероятны, и эти комбинации следует использовать только с осторожностью. Следует отметить, что ингибиторы АРНИ, АМКР и SGLT2 также могут обладать мочегонными свойствами [129, 145].

Целью диуретической терапии является достижение и поддержание эуволемии с помощью самой низкой дозы диуретика. У некоторых пациентов с эуволемией/гиповолемией использование диуретического препарата может быть уменьшено или прекращено [146]. Пациенты должны быть обучены самостоятельно корректировать дозу диуретика на основе мониторинга симптомов/признаков застоя и ежедневного измерения веса.

Практическое руководство по применению диуретиков приведено в Дополнительных материалах (табл. 7).

5.4.2. БРА II типа 1

Место БРА в управлении СНнФВ изменилось за последние несколько лет. В настоящее время они рекомендованы пациентам, которые не переносят иАПФ или АРНИ из-за серьезных побочных эффектов. Канесартан в исследовании CHARM-Alternative снизил количество смертей от ССЗ и госпитализаций с СН у пациентов, которые не получали иАПФ из-за предшествующей непереносимости [138]. Валсартан, в дополнение к обычной терапии, включая иАПФ, уменьшал количество госпитализаций с СН в исследовании Val-HeFT [147]. Однако ни в одном испытании БРА не снизил смертность от всех причин.

5.4.3. Ингибитор I_f-канала

Ивабрадин замедляет частоту сердечных сокращений (ЧСС) за счет ингибирования канала I_f в синусовом узле и поэтому эффективен только у пациентов с синусовым ритмом (СР). Ивабрадин снижает комбинированную конечную точку смертности от ССЗ и госпитализаций с СН у пациентов с симптоматической СНнФВ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, с госпита-

лизацией СН в последние 12 мес., с СР и ЧСС ≥ 70 уд./мин, которые получали терапию, основанную на доказательствах, включая иАПФ (или БРА), ББ и АМКР [139, 140]. Наша рекомендация основана на ЧСС ≥ 70 уд./мин, которая использовалась в испытании SHIFT. Однако Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) одобрило ивабрадин для использования в Европе у пациентов с СНнФВ с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ и СР с ЧСС ≥ 75 уд./мин, потому что в этой группе ивабрадин давал преимущество в выживаемости [148] на основе ретроспективного анализа подгруппы. Перед назначением ивабрадина следует предпринять все усилия для начала и повышения уровня терапии ББ до установления рекомендуемых/максимально переносимых доз.

Практическое руководство по применению ивабрадина дано в Дополнительных материалах (табл. 8).

5.4.4. Комбинация гидралазина и динитрата изосорбида

Нет четких доказательств, позволяющих рекомендовать использование фиксированной дозы данной комбинированной терапии у всех пациентов с СНнФВ. Небольшое РКИ, проведенное среди чернокожих пациентов, показало, что добавление комбинации гидралазина и изосорбида динитрата к традиционной терапии (иАПФ, ББ и АМКР) снижает смертность и количество госпитализаций по поводу СН у пациентов с СНнФВ и III-IV ФК (NYHA) [142]. Эти результаты трудно перенести на пациентов другой расы или этнического происхождения.

Кроме того, комбинация гидралазина и изосорбида динитрата может быть рассмотрена у пациентов с симптомами СНнФВ, которые не переносят какой-либо из иАПФ, АРНИ или БРА (или если они противопоказаны), для снижения смертности. Однако эта рекомендация основана на результатах относительно небольшого совместного исследования Управления по делам ветеранов, в которое были включены только пациенты мужского пола с симптоматической СНнФВ, получавшие дигоксин и диуретики [143].

5.4.5. Дигоксин

Дигоксин можно рассматривать у пациентов с СНнФВ с СР для снижения риска госпитализации [144], хотя его влияние на тех, кто обычно лечится ББ, не проверялось. В исследовании DIG общее влияние дигоксина на смертность было нейтральным.

Эффекты дигоксина у пациентов с СНнФВ и ФП не изучались в РКИ. Некоторые исследования предполагают потенциально более высокий риск событий у пациентов с ФП, получающих дигоксин [149, 150], тогда как другой метаанализ пришел к выводу на основе не-РКИ, что дигоксин не оказывает негативного воздействия на смертность у пациентов с ФП и СН, у большинства из которых была СНнФВ [151].

Лечение СНнФВ

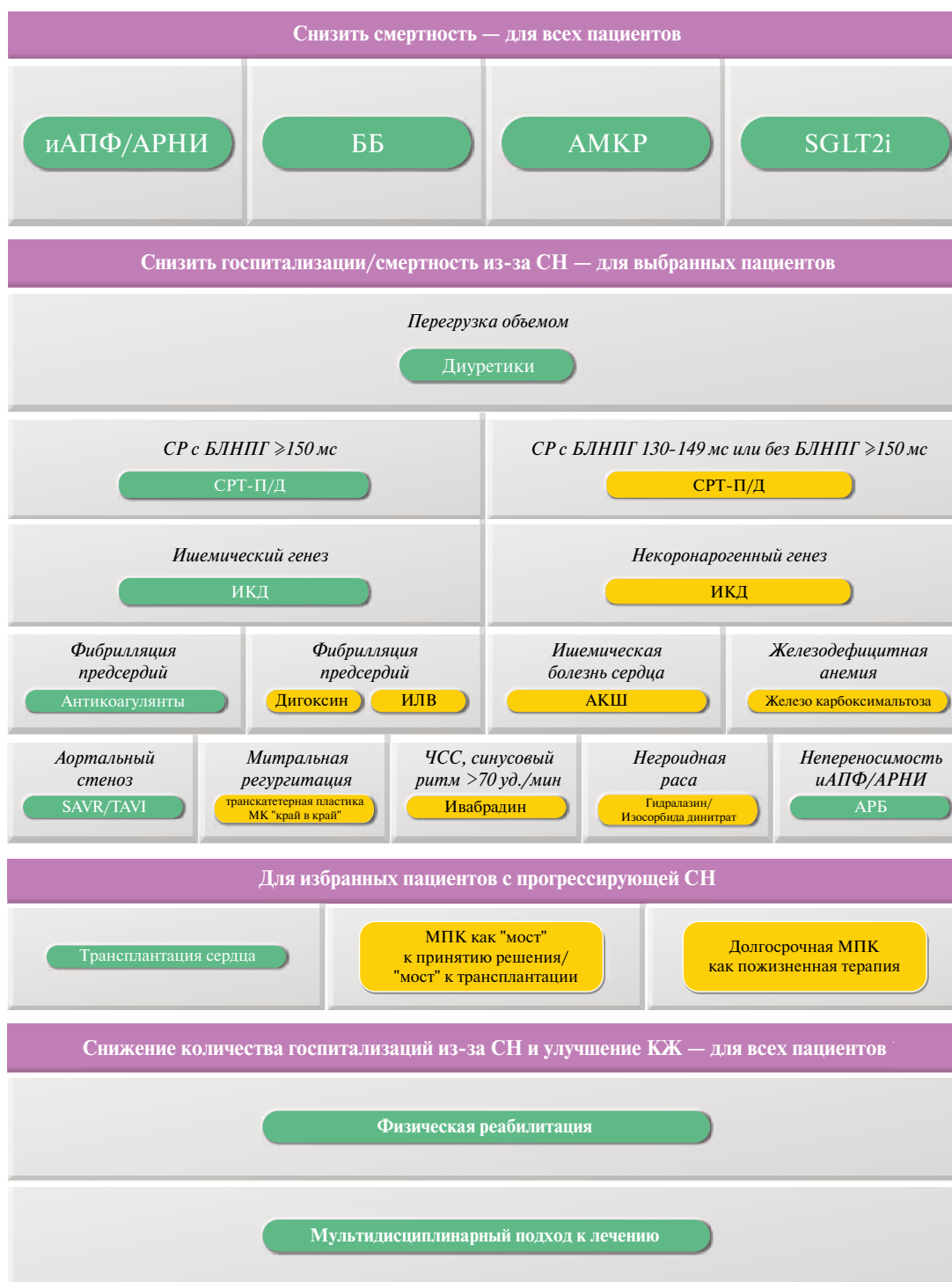


Рис. 3. Стратегический фенотипический обзор лечения СНнФВ.

Примечание: цветовой код для классов рекомендаций: зеленый для класса рекомендаций I; желтый для класса рекомендаций IIa (см. табл. 1 для получения дополнительной информации о классах рекомендаций). На рисунке показаны варианты лечения с рекомендациями класса I и IIa. См. специальные таблицы для лиц с рекомендациями класса IIb.

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ББ — бета-адреноблокатор, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИЛВ — изоляция устьев легочных вен, КЖ — качество жизни, МК — митральный клапан, МПК — механическая поддержка кровообращения, МК — митральный клапан, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СР — синусовый ритм, СРТ-Д — сердечная ресинхронизирующая терапия с дефибриллятором, СРТ-П — сердечная ресинхронизирующая терапия с кардиостимулятором, ЧСС — частота сердечных сокращений, SAVR — хирургическая замена аортального клапана, SGLT2i — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2, TAVI — транскатетерная замена аортального клапана.

Следовательно, у пациентов с симптоматическими СН и ФП дигоксин может быть полезен для лечения больных с СНнФВ и ФП с желудочковой тахикардией, когда другие терапевтические возможности не могут быть использованы [150, 152-155].

Дигоксин имеет узкое терапевтическое окно, поэтому уровни дигоксина следует проверять, стремясь к концентрации дигоксина в сыворотке $<1,2$ нг/мл [156, 157]. Следует также проявлять осторожность при использовании его у женщин, пожилых людей, слабых, страдающих гипокалиемией и истощенных субъектов. У пациентов со сниженной функцией почек можно рассмотреть возможность применения дигоксина. Использование дигоксина при СН и СР в настоящее время исследуется [158].

5.4.6. Недавно опубликованные результаты исследований СНнФВ

Стимулятор рецепторов растворимой гуанилатциклазы

В исследовании VICTORIA оценивалась эффективность и безопасность перорального применения стимулятора рецепторов растворимой гуанилатциклазы, верицигуата, у пациентов со сниженной ФВ и недавно декомпенсированной ХСН. Частота первичной конечной точки смерти от сердечно-сосудистых причин или госпитализации по поводу СН была ниже среди тех, кто получал верицигуат, чем среди тех, кто получал плацебо [141]. Не было снижения ни общей, ни сердечно-сосудистой смертности. Таким образом, можно рассмотреть возможность применения верицигуата в дополнение к стандартной терапии СНнФВ для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН.

Активатор сердечного миозина

В исследовании GALACTIC-HF оценивалась эффективность и безопасность сердечного активатора миозина, омекамтива мекарбила, у пациентов с СНнФВ, включая пациентов как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Первичная конечная точка первого эпизода СН или смерти от ССЗ снизилась на 8%. Сердечно-сосудистая смертность практически не уменьшилась. В настоящее время этот препарат не лицензирован для применения при СН. Однако в будущем его можно будет рассмотреть в дополнение к стандартной терапии СНнФВ для снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу СН [159].

5.5. Стратегический фенотипический обзор лечения сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса

В дополнение к общим методам лечения, рассмотренным в Разделе 5, у отдельных пациентов целесообразно рассмотреть возможность применения других методов лечения. Они подробно рассматрива-

ются в следующих разделах. Некоторые из основных (т.е. с показаниями к летальности/госпитализации класса I и IIa) изображены на рисунке 3. Влияние некоторых вмешательств на симптомы/КЖ показано в Дополнительных материалах (табл. 9).

6. Управление сердечным ритмом у пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

В этом разделе представлены рекомендации по использованию имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) и сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ). Другие имплантируемые устройства будут рассмотрены в конце этого раздела.

6.1. Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Высокая доля летальных исходов среди больных СН, особенно с более легкими симптомами, наступает внезапно и неожиданно. Многие из них могут быть связаны с электрическими нарушениями, включая желудочковые аритмии, брадикардию и асистолию, хотя некоторые в связи с другими острыми сосудистыми событиями. Было показано, что методы лечения, улучшающие или замедляющие прогрессирование ССЗ, снижают ежегодную частоту внезапных смертей [105, 160], но они не лечат аритмические события, когда они происходят. ИКД эффективны при коррекции потенциально летальных желудочковых аритмий, а в случае трансвенозных систем также предотвращают брадикардию. Некоторые антиаритмические препараты могут снижать частоту тахикардий и внезапной смерти, но не снижают общую смертность [161], а могут ее повышать.

Рекомендации для имплантации ИКД у пациентов с СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Вторичная профилактика		
ИКД рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов, перенесших желудочковую аритмию, вызвавшую гемодинамическую нестабильность, и у которых предполагается продолжительность жизни >1 года с хорошим функциональным статусом при отсутствии обратимых причин, или если желудочковая аритмия не возникла менее чем через 48 ч после ИМ [162-164].	I	A
Первичная профилактика		
ИКД рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов с симптоматической СН (II-III ФК по NYHA) ишемической этиологии (если они не перенесли ИМ в предшествующие 40 дней — см. ниже) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ≥ 3 мес. ОМТ, при условии, что ожидается, что они проживут значительно дольше 1 года с хорошим функциональным статусом [161, 165].	I	A

ИКД следует рассматривать для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов с симптоматической СН (II-III ФК по NYHA) неишемической этиологии и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ≥ 3 мес. ОМТ, при условии, что ожидается, что они проживут значительно дольше 1 года с хорошим функциональным статусом [161, 166, 167].	IIa	A
Пациенты должны быть тщательно обследованы опытным кардиологом перед заменой генератора, поскольку цели лечения, потребности пациента и его клиническое состояние могли измениться [168-172].	IIa	B
Носимое ИКД можно рассматривать для пациентов с СН, у которых существует риск внезапной сердечной смерти в течение ограниченного периода времени, или в качестве моста к имплантированному устройству [173, 176].	IIb	B
Имплантация ИКД не рекомендуется в течение 40 дней после ИМ, поскольку имплантация в это время не улучшает прогноз [177, 178].	III	A
Терапия ИКД не рекомендуется пациентам с IV ФК по NYHA с тяжелыми симптомами, рефрактерными к фармакологической терапии, за исключением случаев, когда они являются кандидатами на СРТ, ВЖУ или ТС [179-183].	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВЖУ — вспомогательное желудочковое устройство, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТС — трансплантация сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

6.1.1. Вторичная профилактика внезапной сердечной смерти

По сравнению с терапией амиодароном, ИКД снижают смертность у выживших после остановки сердца и у пациентов, у которых выявлены симптоматические желудочковые аритмии. ИКД рекомендуется устанавливать у таких пациентов, у которых целью является увеличение выживаемости; в решении об имплантации должно учитываться мнение пациента и их КЖ, ФВ ЛЖ (выгода для выживания не определена, если ФВ ЛЖ $> 35\%$) и отсутствие других заболеваний, которые могут привести к смерти в течение следующего года [162-164, 184].

6.1.2. Первичная профилактика внезапной сердечной смерти

При анализе > 40 тыс. пациентов из 12 основных исследований по поводу СН частота внезапной сердечной смерти снизилась на 44% за 20-летний период (с середины 1990-х до 2015г) [160]. Это почти наверняка связано с достижениями в лечении СН, т.к. многие основные рекомендуемые методы лечения, включая ББ, АМКР, сакубитрил/валсартан и кардиостимуляторы СРТ-пейсмейкер (СРТ-П), снижают риск внезапной смерти. Хотя было показано, что вышеупомянутые

методы лечения СН снижают смертность у пациентов с СНнФВ, амиодарон этого не делает [161]. Однако, если его использовать, его следует применять с осторожностью из-за его значительного профиля побочных эффектов. И наоборот, дронедазон [185] и антиаритмические средства класса I дигопирамид, энкаинид и флекаинид [186] не следует использовать для профилактики аритмий из-за увеличения смертности, наблюдаемого в клинических исследованиях.

Хотя ИКД снижает частоту внезапной аритмической смерти у пациентов с СНнФВ [187], можно ожидать, что у хорошо наблюдаемых пациентов дополнительная польза, обеспечиваемая ИКД, будет ниже. В исследовании DANISH частота внезапной смерти была низкой у пациентов с неишемической КМП (не-ИБС); только у 70 пациентов из 1116, наблюдавшихся в течение 5 лет, произошла внезапная смерть [166]. Несмотря на небольшое абсолютное снижение частоты внезапной смерти при использовании устройства с дефибриллятором, это не привело к значительному снижению общего риска смертности. Тем не менее анализ подгруппы показал преимущество у пациентов в возрасте ≤ 70 лет [188]. В недавнем метаанализе исследований, в которых изучалось влияние ИКД на не-ИБС, преимущество в выживаемости все еще наблюдалось, хотя эффект был значительно ослаблен включением результатов DANISH-trial [167].

В среднем пациенты с ИБС подвержены большему риску внезапной смерти, чем пациенты с не-ИБС, и поэтому, хотя относительная польза аналогична, абсолютная польза больше у пациентов с ИБС [187]. Два РКИ не показали положительного эффекта у пациентов, которым имплантировали ИКД в течение 40 дней после ИМ [177, 178]. Хотя внезапная аритмическая смертность снизилась, это было уравновешено увеличением неаритмической смертности. Соответственно, установка ИКД для первичной профилактики противопоказана в этот временной период. Кроме того, имплантация ИКД рекомендуется только в том случае, если после как минимум 3 мес. ОМТ не удалось увеличить ФВ ЛЖ $> 35\%$. ОМТ в идеале включает использование рекомендованных препаратов класса I для лечения СНнФВ. Однако испытания ИКД, на которые мы ссылаемся, предшествуют использованию АРНИ и SGLT2. Неизвестно, снижает ли имплантация ИКД смертность у пациентов с ФВ ЛЖ $> 35\%$. В настоящее время проводятся испытания терапии ИКД у таких пациентов с наличием рубца на МРТ-изображениях [189].

6.1.3. Отбор пациентов для имплантации ИКД

Пациентам с СНнФВ и длительностью комплекса QRS ≥ 130 мс может быть рекомендована имплантация СРТ с дефибриллятором (СРТ-Д), а не ИКД. Более подробную информацию см. в разделе, посвященном СРТ (Раздел 6.2).

У пациентов с умеренной или тяжелой СН снижение частоты внезапной смерти может быть частично или полностью компенсировано увеличением смертности из-за ухудшения течения СН [161]. Таким образом, терапия ИКД не рекомендуется пациентам с IV ФК по NYHA, с тяжелыми симптомами, рефрактерными к фармакологической терапии, которые не являются кандидатами на вспомогательное желудочковое устройство или ТС. Такие пациенты имеют очень ограниченную ожидаемую продолжительность жизни и, скорее всего, умрут из-за отказа насоса. Точно так же пациенты с серьезными сопутствующими заболеваниями, которые вряд ли проживут >1 года при хорошем КЖ, вряд ли получат существенную пользу от ИКД [179-183].

Хотя исследование DANISH не показало значительного преимущества применения ИКД у пациентов с не-ИБС, следует помнить, что не-ИБС является гетерогенным состоянием, и некоторые подгруппы (например, ламинопатии, саркоидоз) подвержены более высокому риску внезапной смерти. Это заслуживает тщательного рассмотрения вопроса об имплантации ИКД. Инструменты для стратификации риска (например, рубцовая нагрузка на МРТ) могут быть полезными в этом отношении [190-192].

Пациенты должны быть проинформированы о целях ИКД и участвовать в процессе принятия решений. Они также должны быть в курсе развития возможных осложнений, связанных с имплантацией, и любых дополнительных особенностей при вождении и риске неуместных ударов. Более того, пациенты должны быть проинформированы об обстоятельствах, при которых дефибриллятор (или компонент дефибриллятора СРТ-Д) может быть деактивирован (например, неизлечимое заболевание) или эксплантирован (например, инфекция или восстановление функции ЛЖ) [193]. Последующие своевременные разговоры о деактивации дефибриллятора следует проводить вместе с пациентом и лицом, осуществляющим уход.

Когда срок службы генератора ИКД подходит к концу или требуется эксплантация, он не должен заменяться автоматически. Скорее, должно быть принято совместное решение [168-172]. Пациенты должны быть тщательно оценены опытным кардиологом для определения цели лечения, которая могла измениться после имплантации (риск фатальной аритмии может быть ниже или риск неаритмической смерти может быть выше). Вызывает некоторые разногласия: должно ли быть имплантировано другое устройство пациентам, у которых значительно улучшилась ФВ ЛЖ, и тем, кто не нуждался в аппарате, в течение срока службы ИКД [168-172].

6.1.4. Программирование ИКД

Обычное тестирование порога дефибрилляции больше не проводится после имплантации ИКД или СРТ-Д, т.к. это не повышает эффективность шокового импеданса или не снижает аритмическую смертность [194]. Консервативное программирование с длительными задержками [195] между обнаружением и проведением ИКД значительно снижает риск как неуместных, так и уместных, но ненужных разрядов [194, 196, 197]. Как правило, для первичной профилактики, дефибрилляторы запрограммированы на минимизацию стимуляции (например, желудочковая стимуляция VVI с частотой 40/мин) и при лечении тахикардии >200/мин [194, 198]. В конечном счете — и особенно для вторичной профилактики — программы должны быть адаптированы в соответствии с конкретными потребностями пациента.

6.1.5. Подкожные и переносные ИКД

Подкожные ИКД (S-ICD), по-видимому, столь же эффективны, как и обычные трансвенозные ИКД, но с той же частотой осложнений. Несмотря на то, что изначально риск неадекватных разрядов был выше, улучшенный отбор пациентов показал, что S-ICD не уступают трансвенозным ИКД в этом отношении [199-202]. Они могут быть предпочтительным вариантом для пациентов с затрудненным венозным доступом или тех, кому требуется эксплантация ИКД из-за инфекции. Пациенты должны быть тщательно отобраны, поскольку S-ICD не могут лечить брадиаритмию (за исключением постшоковой стимуляции) и не могут обеспечивать ни анитахикардальную стимуляцию, ни СРТ. Существенные РКИ с этими устройствами и более долгосрочные данные о безопасности и эффективности ожидаются.

Носимый кардиовертер-дефибриллятор, способный распознавать и лечить желудочковые аритмии, может рассматриваться в течение ограниченного периода времени у отдельных пациентов с СН, которые подвержены высокому риску внезапной смерти, но в других отношениях не подходят для имплантации ИКД [162, 175, 176, 203]. Исследование VEST не показало, что носимый кардиовертер-дефибриллятор снижает аритмическую смертность у пациентов с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ после недавнего острого ИМ [204].

Для получения более подробных рекомендаций по использованию/показаниям ИКД мы отсылаем читателя к Руководству Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA) по желудочковым тахикардиям и внезапной сердечной смерти [201].

6.2. Сердечная ресинхронизирующая терапия

Рекомендации для имплантации СРТ у пациентов с СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
СРТ рекомендуется симптомным пациентам с СН при СР с длительностью комплекса QRS ≥ 150 мс и морфологией комплекса QRS БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [205-215].	I	A
СРТ, а не стимуляция ПЖ, рекомендуется пациентам с СНнФВ независимо от ФК по NYHA или ширины комплекса QRS, которым показана желудочковая стимуляция при АВ-блокаде высокой степени с целью снижения заболеваемости. Сюда входят пациенты с ФП [216-219].	I	A
СРТ следует рассматривать для симптоматических пациентов с СН при СР с продолжительностью комплекса QRS ≥ 150 мс и морфологией QRS без БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [205-215].	IIa	B
СРТ следует рассматривать для симптоматических пациентов с СН при СР с продолжительностью QRS 130-149 мс и морфологией QRS БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, чтобы улучшить симптомы и снизить заболеваемость и смертность [211, 220].	IIa	B
Пациенты с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, которые получили обычный кардиостимулятор или ИКД и впоследствии у них развивается ухудшение СН, несмотря на ОМТ, и у которых значительная часть стимуляции ПЖ, должны быть рассмотрены для "обновления" до СРТ [221].	IIa	B
СРТ может быть рассмотрена у симптомных пациентов с СН при СР с продолжительностью QRS 130-149 мс и морфологией QRS без БЛНПГ и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [208, 213].	IIb	B
СРТ не рекомендуется пациентам с длительностью комплекса QRS < 130 мс, у которых нет показаний к кардиостимуляции из-за АВ-блокады высокой степени [222-224].	III	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия (рекомендуемая медикаментозная терапия I класса в течение не < 3 мес.), ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СР — синусовый ритм, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

У правильно отобранных лиц СРТ снижает заболеваемость и смертность [211]. Кроме того, СРТ улучшает сердечную функцию и улучшает КЖ [209, 225].

В то время как исследования CARE-HF [206, 208] и COMPANION [210] сравнивали эффект СРТ с ме-

дикаментозной терапией (МТ), в большинстве исследований СРТ сравнивали СРТ-Д с ИКД, а в некоторых сравнивали СРТ-П с резервной стимуляцией. Профилактика фатальной брадикардии может быть важным механизмом пользы всех устройств кардиостимуляции. В исследовании CARE-HF исходно у 25% пациентов ЧСС в покое была ≤ 60 уд./мин [206, 208, 209]. Если важна профилактика брадикардии, эффект СРТ будет выше в тех исследованиях, где в контрольной группе нет устройства. Однако в MADIT-II 35% умерших с ИКД умерли внезапно, несмотря на то, что они были защищены как от бради-, так и от тахикардии [226].

В большинстве исследований СРТ указано, что ФВ ЛЖ должна быть $\leq 35\%$, но RAFT [212] и MADIT-CRT [213, 214] указали ФВ ЛЖ $\leq 30\%$, в то время как REVERSE [207, 215, 227] указал $\leq 40\%$ и BLOCK-HF [216] $\leq 50\%$. Относительно небольшое число пациентов с ФВ ЛЖ 35-40% было рандомизировано, но метаанализ индивидуальных диагностических карт пациентов свидетельствует об отсутствии снижения эффекта СРТ в этой группе [211].

Оценка "ответа" на СРТ является сложной задачей. В самом деле, многие из тех, кто, по-видимому, не "реагирует" положительно с точки зрения своих симптомов или функции ЛЖ, вполне могли получить преимущество в плане смертности. Несколько характеристик предсказывают улучшение показателей заболеваемости и смертности. Степень обратного ремоделирования является одним из наиболее важных механизмов действия СРТ. Больные с СНнФВ ишемической этиологии имеют меньшее улучшение функции ЛЖ из-за рубцовой ткани миокарда, которая с меньшей вероятностью подвергается благоприятному ремоделированию [228]. И наоборот, женщины могут с большей вероятностью реагировать, чем мужчины, возможно, из-за меньшего размера тела и сердца [220, 224, 229]. Ширина QRS предсказывала ответ СРТ и была критерием включения во все РКИ [211], но морфология QRS также была связана с благоприятным ответом на СРТ. Несколько исследований показали, что пациенты с морфологией блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) с большей вероятностью реагируют на СРТ, тогда как в отношении пациентов с морфологией, отличной от БЛНПГ, нет уверенности [230]. Эта последняя группа также недостаточно представлена в крупных исследованиях СРТ [206, 210, 213]. Однако пациенты с морфологией БЛНПГ часто имеют более широкую продолжительность QRS, и в настоящее время ведутся споры о том, является ли продолжительность QRS или морфология QRS основным предиктором благоприятного ответа на СРТ. Данные двух метаанализов IPD показывают, что после учета продолжительности комплекса QRS мало доказательств того, что морфология комплекса QRS или этиология заболева-

ния влияют на влияние СРТ на заболеваемость или смертность пациентов для включения в соответствии с морфологией QRS, полом или этиологией ишемии, а также они не были включены в анализ подгрупп.

Исследование EchoCRT [222, 223] и метаанализ IPD [213] предполагают возможный вред от СРТ, когда продолжительность QRS <130 мс, поэтому имплантация СРТ не рекомендуется, если продолжительность QRS <130 мс.

Если пациенту запланирована установка ИКД и у него СР с БЛНПГ, следует рассмотреть СРТ-Д, если QRS составляет от 130 до 149 мс, и рекомендуется, если QRS ≥150 мс. Однако клиническая практика сильно различается в разных странах, и если основной причиной имплантации СРТ является облегчение симптомов, то клиницист должен выбрать СРТ-П или СРТ-Д, в зависимости от того, что он считает целесообразным. Единственное РКИ, в котором сравнивались СРТ-П и СРТ-Д [210], не продемонстрировало различий в заболеваемости или смертности между этими технологиями (хотя исследование не имело возможности показать такую разницу). Кроме того, в исследовании DANISH у пациентов с не-ИБС, где 58% пациентов получали СРТ, анализ подгрупп не позволил предположить, что СРТ-П уступает СРТ-Д [166, 167].

Когда ФВ ЛЖ снижена, электрокардиостимуляция ПЖ может усугубить сердечную диссинхронию. Этого можно избежать с помощью СРТ, которая может улучшить результаты лечения пациентов [216-218, 231]. Однако различия в результатах между СРТ и стимуляцией ПЖ не наблюдалось при анализе RAFT в подгруппах [212]. В целом СРТ, а не стимуляция ПЖ, рекомендуется для пациентов с СНнФВ независимо от ФК NYHA, у которых есть показания к желудочковой стимуляции с целью снижения заболеваемости, хотя явного влияния на смертность не наблюдалось. Пациентов с СНнФВ, которые получили обычный кардиостимулятор или ИКД и у которых впоследствии развивается ухудшение СН с высокой долей стимуляции ПЖ, несмотря на ОМТ, следует рассмотреть для "обновления" до СРТ.

Только два небольших исследования сравнивали только фармакологическую терапию с СРТ у пациентов с ФП, но результаты были противоречивыми. Несколько исследований показали, что СРТ превосходит кардиостимуляцию ПЖ у пациентов, перенесших абляцию атриовентрикулярного (АВ) узла [217, 218, 231]. Тем не менее ФП не является показанием для проведения абляции АВ-узла пациентов с СРТ, за исключением нескольких случаев, когда частота сокращений желудочков остается постоянно высокой, несмотря на попытки оценки фармакологического контроля. Анализ подгрупп пациентов с ФП из исследования RAFT не выявил преимуществ СРТ-Д по сравнению с ИКД, хотя менее чем у половины па-

циентов был >90% бивентрикулярный захват [219]. Ввиду недостаточности доказательств эффективности СРТ у пациентов с ФП это может быть вариантом у отдельных пациентов, особенно у пациентов с QRS ≥150 мс, с обеспечением максимально возможной доли бивентрикулярной стимуляции.

Обсервационные исследования сообщают, что при бивентрикулярном захвате <98% прогноз у пациентов с СРТ ухудшается [218, 232]. Является ли эта ассоциация отражением потери ресинхронизации (которая может быть устранена программированием устройства), неправильным размещением электрода ЛЖ или большими трудностями при стимуляции тяжело пораженного миокарда, остается неясным. Это наблюдение не было подтверждено ни в одном РКИ.

Ранние исследования предполагали, что визуализирующие тесты на диссинхронию не имели значения при отборе пациентов для СРТ [233]. Однако недавнее исследование показало, что два новых маркера диссинхронии (апикальное раскачивание и септальная вспышка) связаны с реакцией на СРТ, но они не тестировались в качестве критериев отбора или в качестве заранее определенных подгрупп в РКИ [234]. Пациенты с обширным рубцом миокарда будут иметь меньшее улучшение функции ЛЖ при СРТ, но это верно для любого лечения СНнФВ и не является надежным предиктором меньшей клинической пользы. Пороги стимуляции выше в рубцовом миокарде, и, если возможно, размещение электрода должно избегать таких областей [235, 236]. Хотя пациенты с обширными рубцовыми изменениями имеют худший прогноз, существует мало доказательств того, что они получают меньше прогностических преимуществ от СРТ [211].

Ценность попыток оптимизировать АВ-интервалы или интервалы межжелудочковой задержки (VV-интервалы) после имплантации с использованием эхо- или ЭКГ-критериев или ответа АД неясна, но может быть рассмотрена для пациентов, у которых был разочаровывающий ответ на СРТ [237, 238]. Другие варианты, которые следует рассмотреть для оптимизации ответа на СРТ, обсуждены в недавно опубликованной практической статье [239].

После имплантации СРТ рекомендуется пересмотреть терапию диуретиками, поскольку может потребоваться снижение дозы или их отмена. Вдобавок, таким образом, имплантация СРТ может дать возможность для дальнейшей оптимизации МТ для СНнФВ [240].

Читатель может ознакомиться с рекомендациями по кардиостимуляции и СРТ для получения рекомендаций по процедурам имплантации устройств [240а].

6.3. Другие имплантируемые устройства

Модуляцию сердечной сократимости оценивали у пациентов с СН III-IV ФК по NYHA с ФВ ЛЖ

от $\geq 25\%$ до $\leq 45\%$ и длительностью комплекса QRS < 130 мс, что ассоциировалось с небольшим улучшением толерантности к физической нагрузке и улучшением КЖ [241, 242].

Также было показано, что активационная терапия барорефлексом [243, 244] обеспечивает умеренное улучшение работоспособности и КЖ. Однако в настоящее время данные считаются недостаточными для поддержки конкретных руководящих рекомендаций по снижению смертности или госпитализации для этих и ряда других имплантируемых электротерапевтических технологий (см. также "Пробелы в доказательствах" в Разделе 16).

7. Сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса

7.1. Диагностика сердечной недостаточности со умеренно сниженной фракцией выброса

Диагноз СНунФВ требует наличия симптомов и/или признаков СН и слегка сниженной ФВ (41-49%). Наличие повышенных NP (BNP ≥ 35 пг/мл или NT-proBNP ≥ 125 пг/мл) и других признаков структурного заболевания сердца (например, увеличенный размер левого предсердия (ЛП), ГЛЖ или ЭхоКГ-показатели наполнения ЛЖ) делают диагноз более вероятным, но не являются обязательными для диагностики, если есть определенность в отношении измерения ФВ ЛЖ.

Алгоритм диагностики СНунФВ изображен на рисунке 1. Для изучения лежащей в основе этиологии, пожалуйста, обратитесь к таблице 5 (которая относится к исследованиям независимо от ФВ ЛЖ).

7.2. Клиническая характеристика пациентов с СНунФВ

Существует существенное совпадение клинических характеристик, факторов риска, паттернов сердечного ремоделирования и исходов среди категорий ФВ ЛЖ при СН. Пациенты с СНунФВ в среднем имеют признаки, которые больше похожи на СНнФВ, чем на СНсФВ, в том смысле, что они чаще мужчины, моложе и с большей вероятностью имеют ИБС (50-60%) [38, 42, 43], и реже имеют ФП и внекардиальные сопутствующие заболевания (Дополнительные материалы, табл. 10). Тем не менее амбулаторные пациенты с СНунФВ имеют более низкую смертность, чем пациенты с СНнФВ, более близки к пациентам с СНсФВ.

Пациенты с СНунФВ могут включать пациентов, у которых ФВ ЛЖ улучшилась с $\leq 40\%$ или снизилась с $\geq 50\%$ [50].

7.3. Лечение пациентов с СНунФВ

Как и при других формах СН, диуретики следует использовать для контроля застоя. Существенных

проспективных РКИ исключительно у пациентов с СНунФВ не проводилось (Дополнительные материалы, табл. 11). Некоторые данные можно почерпнуть из анализа подгрупп исследований по СНсФВ, ни одно из которых не достигло своей первичной конечной точки. Хотя на данный момент нельзя дать четких рекомендаций по конкретным методам лечения, мы включили таблицу рекомендаций, чтобы помочь в ведении пациентов этой категории.

Фармакологическое лечение, которое следует рассмотреть у пациентов с СНунФВ (II-IV ФК по NYHA)

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Диуретики рекомендуются пациентам с застойными явлениями и СНунФВ для облегчения симптомов и признаков [137].	I	C
иАПФ можно рассматривать для пациентов с СНунФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти [11].	IIb	C
БРА могут быть рассмотрены для пациентов с СНунФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти [245].	IIb	C
ББ могут быть рассмотрены для пациентов с СНунФВ для снижения риска госпитализации и смерти в связи с СН [12, 119].	IIb	C
АМКР могут быть рассмотрены для пациентов с СНунФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти [246].	IIb	C
Сакубитрил/валсартан можно рассматривать у пациентов с СНунФВ для снижения риска госпитализации и смерти от СН [13, 247].	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, СН — сердечная недостаточность, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

7.3.1. иАПФ

Специфических исследований иАПФ у пациентов с СНунФВ не проводилось. Хотя исследование PEP-SHF проводилось у пациентов с СНсФВ и включало пациентов с ФВ ЛЖ $> 40\%$, в нем не сообщалось о результатах с учетом уровня ФВ ЛЖ [11].

Однако, у пациентов с СНунФВ также будет ИБС, артериальная гипертензия или постинфарктная систолическая дисфункция ЛЖ, и, следовательно, они уже будут получать иАПФ.

Таким образом, у пациентов с СНунФВ можно рассмотреть использование иАПФ.

7.3.2. БРА II типа 1

Специальных исследований БРА при СНунФВ не проводилось. В CHARM-Preserved trial пропущена первичная конечная точка смерти от ССЗ или госпитализаций по поводу СН [245]. Однако ретроспективный анализ показал, что кандесартан сни-

жает число пациентов, госпитализированных по поводу СН среди пациентов с СНунФВ (с аналогичными тенденциями сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин) [8]. Более того, анализ повторяющихся событий показал снижение числа госпитализаций по поводу СН среди всей сохранившейся группы пациентов, включая пациентов с СНунФВ [248].

Что касается иАПФ, многие с СНунФВ уже будут принимать БРА по другим сердечно-сосудистым показаниям. Таким образом, лечение БРА может быть рассмотрено у пациентов с СНунФВ.

7.3.3. ББ

Специальных испытаний ББ при СНунФВ не проводилось. Метаанализ IPD основных испытаний ББ показал аналогичное снижение сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин (на 50%) у пациентов с СР с СНнФВ и СНунФВ [12]. Этот метаанализ IPD включал исследование SENIORS, в котором небиволол снижал комбинированную первичную конечную точку смертности от всех причин или госпитализаций по ССЗ в общей популяции. Взаимодействия между ФВ ЛЖ (35% пациентов имели ФВ ЛЖ 35-50%) и влиянием небиволола на первичный исход не наблюдалось [119, 249]. Многие пациенты с СНунФВ могут иметь другие сердечно-сосудистые показания, такие как ФП или стенокардия, для назначения ББ. Таким образом, лечение ББ может быть рассмотрено у пациентов с СНунФВ.

7.3.4. АМКР

Специальных испытаний АМКР при СНунФВ не проводилось. В ретроспективном анализе исследования TOPCAT у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ [9] спиронолактон снижал частоту госпитализаций по поводу СН у пациентов с ФВ ЛЖ $< 55\%$. Аналогичная тенденция наблюдалась для ССЗ, но не для смертности от всех причин.

Лечение с помощью АМКР может быть рассмотрено у пациентов с СНунФВ.

7.3.5. АРНИ

Специального исследования АРНИ при СНунФВ не проводилось. В исследовании PARAGON-HF, в которое были включены пациенты с ФВ $\geq 45\%$, несмотря на то, что в целом в исследовании не была достигнута его первичная конечная точка, наблюдалось значительное взаимодействие между ФВ и лечением. Сакубитрил/валсартан, по сравнению с валсартаном, снижал вероятность первичного комбинированного исхода сердечно-сосудистой смерти и общего количества госпитализаций по поводу СН на 22% у пациентов с ФВ ниже или равной медиане 57% [13]. Дополнительные данные доступны из комбиниро-

ванного анализа исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF, показывающие, что сакубитрил/валсартан, по сравнению с другими формами блокады РААС, оказывает благотворное влияние, особенно на госпитализации по поводу СН у пациентов с СНунФВ [247].

Лечение АРНИ может быть рассмотрено у пациентов с СНунФВ.

7.3.6. Другие препараты

В исследовании DIG [10] у пациентов с СНунФВ с СР наблюдалась тенденция к уменьшению количества госпитализаций по поводу СН у тех, кому назначен дигоксин, но нет снижения смертности и тенденции к увеличению смертности от ССЗ. Таким образом, недостаточно данных, чтобы рекомендовать его использование.

Также недостаточно данных об ивабрадине при СНунФВ, чтобы делать какие-либо выводы.

7.3.7. Имплантируемые устройства

В то время как апостериорный (*post hoc*) анализ ориентировочных исследований СРТ позволяет предположить, что СРТ может принести пользу пациентам с ФВ ЛЖ $> 35\%$, испытания СРТ для СНунФВ были прекращены из-за плохого набора участников [250]. Нет существенных испытаний ИКД для первичной профилактики желудочковых аритмий при СНунФВ; испытания, проведенные более 20 лет назад, показали отсутствие пользы от имплантации ИКД для вторичной профилактики желудочковых аритмий при СНунФВ.

Таким образом, недостаточно данных, чтобы рекомендовать СРТ или ИКД пациентам с СНунФВ.

Было установлено, что у пациентов с СН с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ имплантация межпредсердного шунтирующего устройства безопасна, и это устройство подлежит изучению в более крупном исследовании, прежде чем можно будет дать какие-либо рекомендации по его использованию при СНсФВ или СНунФВ [251].

8. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

8.1. Предпосылки к развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

В этом руководстве признаются исторические изменения в номенклатуре и отсутствие консенсуса в отношении оптимального порогового значения ФВ ЛЖ для определения группы пациентов с СН без явного снижения ФВ. Первоначально термин "сохранный" был предложен в программе "Кандесартан при сердечной недостаточности: оценка снижения смертности и заболеваемости" (CHARM) для обозначения пациентов с ФВ ($> 40\%$), которая не была

явно "снижена" или полностью "снижена" [252]. Хотя в текущих рекомендациях пациенты с ФВ ЛЖ 41-49% обозначаются как СНунФВ, мы понимаем, что будут споры о том, что представляет собой "умеренно сниженная" ФВ, какими должны быть эти пороговые значения ФВ и должны ли они быть разными для мужчин и женщин [14, 253]. EACVI определяет систолическую дисфункцию как <52% для мужчин и <54% для женщин [16].

Также рассматривался вопрос о том, следует ли называть пациентов с более высокой ФВ и СН — СН с "нормальной" ФВ [14, 254]. Однако, учитывая известную вариабельность эхокардиографических измерений ФВ ЛЖ, трудности в интерпретации ФВ ЛЖ, измеренной с использованием различных методов визуализации, и сохраняющиеся разногласия относительно точного значения ФВ ЛЖ для определения "нормы", которое может варьироваться не только в зависимости от пола, но и от других факторов, таких как возраст и этническая принадлежность [255], в этом руководстве номенклатура СНсФВ сохранена с использованием порогового значения ФВ, равного 50%.

Важно отметить, что клиницисты должны знать, что ФВ ЛЖ является непрерывной переменной с нормальным распределением в общей популяции, и поэтому пороговые значения ФВ, используемые в определениях, являются произвольными. Более того, хотя пороговое значение ФВ ЛЖ для определения "нормального", скорее всего, будет выше 50%, наличие очень высокой ФВ (например, выше 65-70%) также должно побудить к поиску патологии, такой как амилоидоз сердца или гипертрофическая КМП (ГКМП), где "сверхнормальная" ФВ может быть результатом уменьшения конечно-диастолического объема ЛЖ (знаменатель ФВ) [256, 257].

8.2. Клиническая характеристика пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

СНсФВ отличается от СНнФВ и СНунФВ тем, что пациенты с СНсФВ старше и чаще женского пола. ФП, ХБП и сопутствующие заболевания, не связанные с ССЗ, чаще встречаются у пациентов с СНсФВ, чем у пациентов с СНнФВ [258].

Существует множество потенциальных причин СНсФВ (табл. 5). Патофизиология различных синдромов СНсФВ различается, и поэтому они требуют различных методов лечения. Красные флажки для потенциального наличия амилоидной КМП включают низкое нормальное АД у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, непереносимость ББ или иАПФ, двусторонний синдром запястного канала в анамнезе, низкий вольтаж на ЭКГ и ЭхоКГ-признаки, такие как утолщение перегородки, задней стенки или стенки ПЖ, увеличение предсердий, не-

большой перикардиальный выпот или утолщение клапана (подробнее см. раздел о КМП (Раздел 14.2)). Кроме того, важно исключить другие состояния, которые могут имитировать синдром СНсФВ (например, заболевания легких, анемию, ожирение и ухудшение состояния). Более полный обзор СНсФВ см. в заявлении о позиции ESC/HFA [259].

8.3. Диагностика сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Диагностика СНсФВ остается сложной задачей. Несколько диагностических критериев были предложены обществами и в клинических испытаниях [260]. Эти критерии широко различаются по своей чувствительности и специфичности для диагностики СНсФВ. Совсем недавно для диагностики были предложены два алгоритма, основанные на оценке (H_2FPEF и $HFA-PEFF$) [259, 261]. В то время как обобщаемость оценок была проверена в различных клинических и наблюдательных когортах, их диагностические характеристики различались [262-269].

Обе шкалы определяют значительную долю пациентов с подозрением на СНсФВ как промежуточную вероятность, при этом дополнительная диагностика должна быть предложена. Таким образом, в зависимости от того, какая оценка используется, разные пациенты будут направлены на дополнительное обследование или распределены как имеющие СНсФВ. Кроме того, врачи могут не иметь доступа ко всем специализированным тестам, рекомендованным конкретными диагностическими алгоритмами. Это ограничивает широкую клиническую применимость шкал и демонстрирует сохраняющуюся диагностическую неопределенность при СНсФВ [267].

Для облегчения широкого клинического применения в этом руководстве рекомендуется упрощенный прагматический подход, который выделяет общие основные элементы в предшествующих диагностических критериях и выделяет наиболее часто используемые переменные, широкодоступные клиницистам. Было показано, что некоторые из этих переменных, в частности, размер ЛП (индекс объема ЛП >32 мл/м²), митральная скорость E >90 см/с, септальная скорость e' <9 см/с, отношение E/e' >9 опорные точки, за пределами которых повышается риск сердечно-сосудистой смертности, подчеркивая их ценность [270]. Таким образом, эта рекомендация согласуется с утвержденным документом HFA и представляет собой не новый алгоритм или диагностическую шкалу, а скорее упрощенный подход. Врачи, имеющие доступ к экспертизе, могут обратиться к полному диагностическому подходу, рекомендованному HFA [259].

Этот упрощенный диагностический подход начинается с претеста для оценки вероятности (см. клинические характеристики выше). Диагноз должен включать следующее:

- (1) Симптомы и признаки СН.
- (2) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$.*

(3) Объективные признаки сердечного структурного и/или функционального нарушения, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ/повышенное давление наполнения ЛЖ, в т.ч. повышение НП (табл. 9).

Таблица 9

Объективные данные о структурных, функциональных и серологических нарушениях сердца, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ/повышенным давлением наполнения ЛЖ [259, 261]

Параметр ^а	Пороговые значения	Комментарии
Индекс массы ЛЖ Относительная толщина стенки	≥ 95 г/м ² (женщины), ≥ 115 г/м ² (мужчины) $>0,42$	Хотя наличие концентрического ремоделирования или ГЛЖ является подтверждением, отсутствие ГЛЖ не исключает диагноз СНсФВ
Индекс объема ЛА ^а	>34 мл/м ² (СР)	При отсутствии ФП или заболевания клапана увеличение ЛП отражает хронически повышенное давление наполнения ЛЖ (при наличии ФП пороговое значение >40 мл/м ²)
Соотношение E/e' в состоянии покоя ^а	>9	Чувствительность 78%, специфичность 59% в отношении наличия СНсФВ при инвазивном нагрузочном тесте, хотя заявленная точность варьировала. Более высокое пороговое значение 13 имело более низкую чувствительность (46%), но более высокую специфичность (86%) [71, 259, 274]
NT-proBNP BNP	>125 (СР) или >365 (ФП) пг/мл >35 (СР) или >105 (ФП) пг/мл	До 20% пациентов с инвазивно доказанной СНсФВ имеют НП ниже диагностических порогов, особенно при наличии ожирения
Систолическое давление в ЛА ТР скорость в покое ^а	>35 мм рт.ст. $>2,8$ м/с	Чувствительность 54%, специфичность 85% в отношении наличия СНсФВ при инвазивном нагрузочном тесте [259, 261]

Примечание: чем больше количество присутствующих аномалий, тем выше вероятность СНсФВ. ^а — в таблице перечислены только часто используемые индексы; менее часто используемые индексы см. в согласованном документе ESC/HFA [259].

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НП — натрийуретический пептид, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СР — синусовый ритм, ТР — трикуспидальная регургитация, ФП — фибрилляция предсердий, BNP — мозговой натрийуретический пептид, E/e' — скорость раннего наполнения в транскатетерной доплерографии/скорость ранней релаксации в тканевой доплерографии, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

*Следует отметить, что у пациентов с явно сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$), у которых впоследствии отмечается ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, следует считать наличие восстановленной СНнФВ или "СН с улучшенной ФВ ЛЖ" (а не СНсФВ). Этим пациентам рекомендуется продолжение лечения как при СНнФВ [271]. Неизвестно, полезно ли начало терапии СН у пациентов с восстановившейся ФВ ЛЖ. Пациенты с СНсФВ, как правило, имеют стабильную траекторию ФВ ЛЖ с течением времени [272]. Однако клинические показания для повторного ЭхоКГ исследования появляются во время наблюдения, примерно у одной трети пациентов, у которых наблюдается снижение ФВ ЛЖ [273].

При наличии ФП пороговое значение индекса объема ЛП составляет >40 мл/м². Пороги физической нагрузки включают отношение E/e' при пиковой нагрузке ≥ 15 или скорость трикуспидальной недостаточности (ТР) при пиковой нагрузке $>3,4$ м/с [275]. Общая продольная деформация ЛЖ $<16\%$ имеет чувствительность 62% и специфичность 56% для диагноза СНсФВ с помощью инвазивного тестирования [261].

Подход к диагностике должен включать дополнительные подтверждающие тесты в случаях диагностической неопределенности, такие как кардиопульмональное нагрузочное тестирование (чтобы подтвердить снижение переносимости физической нагрузки и помочь дифференцировать причину одышки), нагрузочное тестирование и инвазивное гемодинамическое тестирование [259].

Если ЭхоКГ и лабораторные маркеры в покое сомнительны, рекомендуется диастолический стресс-тест [259, 274]. Подтверждающим тестом для диагностики СНсФВ является инвазивная гемодинамическая нагрузочная проба. Инвазивно измеренное давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) ≥ 15 мм рт.ст. (в покое) или ≥ 25 мм рт.ст. (при нагрузке) или конечно-диастолическое давление ЛЖ ≥ 16 мм рт.ст. (в покое) обычно считается диагностическим [266]. Однако вместо отсечения ДЗЛК при физической нагрузке, некоторые использовали отношение ДЗЛК к сердечному выбросу для инвазивной диагностики СНсФВ [260, 276]. При признавая, что инвазивное гемодинамическое тестирование с физической нагрузкой недоступно во многих центрах по

всему миру и связано с риском, его основное применение ограничено условиями исследования. В отсутствие какого-либо лечения, модифицирующего заболевание, текущие рекомендации не требуют обязательного проведения золотого стандарта у каждого пациента для постановки диагноза, но подчеркивают, что чем больше объективных неинвазивных маркеров повышенного давления наполнения ЛЖ (табл. 9), тем выше вероятность диагноза СНсФВ.

8.4. Лечение сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

На сегодняшний день не было доказано, что лечение убедительно снижает смертность и заболеваемость у пациентов с СНсФВ, хотя улучшения наблюдались для некоторых конкретных фенотипов пациентов, входящих в категорию СНсФВ. Тем не менее ни одно из крупных РКИ, проведенных при СНсФВ, не достигло своих первичных конечных точек. К ним относятся PEP-CHF (периндоприл) [277], CHARM-Preserved (кандесартан) [245], I-PRESERVE (ирбесартан) [278], TOPCAT (спиронолактон) [246], DIG-Preserved (дигоксин) [279] и PARAGON-HF (сакубитрил/валсартан) [13] (подробности об этих и дополнительных испытаниях см. Дополнительные материалы, таблица 12). Число госпитализаций по поводу СН было снижено при применении кандесартана и спиронолактона, а также наблюдалась тенденция к снижению при применении сакубитрила/валсартана, хотя, поскольку эти исследования были нейтральными в отношении их первичных конечных точек, они являются только выводами, формирующими гипотезы. Хотя небиволол значительно снижал комбинированную первичную конечную точку смертности от всех причин или госпитализаций по ССЗ в исследовании SENIORS, это исследование включало только 15% с ФВ ЛЖ >50% [119, 249]. Испытания, нацеленные в направлении оксида азота-циклический гуанозинмонофосфат, также не смогли улучшить толерантность к физической нагрузке или КЖ при СНсФВ, например, NEAT-HFrEF [280], INDIE-HFrEF [281], VITALITY-HFrEF [282] и CAPACITY-HFrEF (пралицигуат) [283].

Несмотря на отсутствие данных о специфической терапии, модифицирующей заболевание, при СНсФВ, поскольку подавляющее большинство пациентов с СНсФВ имеют сопутствующую гипертензию и/или ИБС, многие из них уже получают лечение иАПФ/БРА, ББ или АМКР. В исследовании PARAGON-HF на исходном уровне >86% пациентов принимали иАПФ/БРА, 80% — ББ и >24% — АМКР [13].

Рабочая группа подтверждает, что возможности лечения СНсФВ пересматриваются по мере публикации этого руководства. Мы отмечаем, что

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило использование сакубитрила/валсартана и спиронолактона у пациентов с ФВ ЛЖ "ниже нормы". Эти заявления относятся к пациентам как с СНунФВ, так и с СНсФВ. Для сакубитрила/валсартана это решение было основано на анализе подгрупп из исследования PARAGON-HF, которое показало снижение числа госпитализаций по поводу СН у лиц с ФВ ЛЖ <57%, и метаанализ исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF показал снижение ССЗ, смертности и числа госпитализаций по поводу СН у лиц с ФВ ЛЖ ниже нормального диапазона [247]. Что касается спиронолактона, подгруппа лиц в исследовании TOPCAT, набранном в Америке, показала значительное снижение первичной конечной точки смерти от ССЗ и госпитализаций по поводу СН, а последующий апостериорный (*post hoc*) анализ с помощью ФВ показал значительное снижение исходов у пациентов с ФВ ЛЖ <55% [9, 247]. Также продолжаются испытания с ингибиторами SGLT2. Эти разработки могут ускорить переопределение СНсФВ в будущем и это повлияет на терапевтические возможности.

При отсутствии рекомендаций относительно модифицирующих заболевание, лечение должно быть направлено на уменьшение симптомов застоя с помощью диуретиков. Предпочтительны петлевые диуретики, хотя тиазидные диуретики могут быть полезны для лечения артериальной гипертензии. Снижение массы тела у пациентов с ожирением и увеличение физической нагрузки могут еще больше улучшить симптомы и переносимость физической нагрузки, поэтому их следует рассматривать у соответствующих пациентов [284, 285].

Важно выявить и лечить основные факторы риска, этиологию и сопутствующие заболевания при СНсФВ (например, артериальная гипертензия в Разделе 12.4, ИБС в Разделе 12.2, амилоидоз в Разделе 14.6, ФП в Разделе 12.1.1 и пороки клапанов сердца в Разделе 12.3). Несомненно, лечение некоторых основных фенотипов синдрома СНсФВ приводит к улучшению результатов.

Рекомендации по лечению пациентов с СНсФВ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Скрининг и лечение этиологии, а также сердечно-сосудистых и внекардиальных сопутствующих заболеваний рекомендуется у пациентов с СНсФВ (см. соответствующие разделы этого документа).	I	C
Диуретики рекомендуются у застойных пациентов с СНсФВ для облегчения симптомов и признаков [137].	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Рекомендации для первичной профилактики СН у пациентов с факторы риска ее развития

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Лечение артериальной гипертензии рекомендуется для предотвращения или отсрочки начала СН, а также для предотвращения госпитализаций по поводу СН [287-290].	I	A
Лечение статинами рекомендуется пациентам с высоким риском ССЗ или с ССЗ, чтобы предотвратить или отсрочить начало СН и предотвратить госпитализации по поводу СН [291, 292].	I	A
Ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с диабетом с высоким риском ССЗ или с ССЗ для предотвращения госпитализаций по поводу СН [293-297].	I	A
Проведение консультирования в отношении малоподвижного образа жизни, ожирения, курения и злоупотребления алкоголем, чтобы предотвратить или отсрочить начало СН [298-302].	I	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

9. Ведение мультидисциплинарной командой для профилактики и лечения хронической сердечной недостаточности

9.1. Профилактика сердечной недостаточности

Общие рекомендации о факторах риска развития СН (Дополнительные материалы, рис. 1) и стратегиях предотвращения СН на ранних стадиях ССЗ приведены в таблице 10.

Таблица 10
Факторы риска для развития СН и их возможная коррекция

Факторы риска сердечной недостаточности	Стратегии профилактики
Сидячий образ жизни	Регулярная физическая активность
Курение сигарет	Отказ от курения сигарет
Ожирение	Физическая активность и здоровое питание
Чрезмерное употребление алкоголя [286]	Общая популяция: отказ от алкоголя/ употребление небольшого количества алкоголя полезно Пациенты с алкогольной КМП должны воздерживаться от употребления алкоголя
Грипп	Вакцинация против гриппа
Микробы (например, <i>Trypanosoma cruzi</i> , стрептококки)	Ранняя диагностика, специфическая антимикробная терапия для профилактики и/или лечения
Кардиотоксические препараты (например, антрациклины)	Мониторинг сердечной функции и побочных эффектов, адаптация дозы, смена химиотерапии
Облучение грудной клетки	Мониторинг сердечной функции и побочных эффектов, адаптация дозы

Гипертензия	Изменение образа жизни, антигипертензивная терапия
Дислипидемия	Здоровое питание, статины
Сахарный диабет 2 типа	Физическая активность и здоровое питание, ингибиторы SGLT2
ИБС	Изменение образа жизни, терапия статинами

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КМП — кардиомиопатия, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

Широко признано, что в дополнение к оптимизации МТ и аппаратной терапии при СН следует также уделять внимание тому, как оказывается помощь при СН. HFA-ESC выпустило несколько документов с изложением позиции, которые охватывают немедикаментозное лечение, планирование выписки и стандарты оказания помощи при СН [303-305]. Документы также подчеркивают потребность в специалистах-кардиологах и специализированных медсестрах при СН для оказания помощи. Имеются подробные учебные программы, помогающие в обучении, которые можно адаптировать для внедрения на национальном уровне [306, 307]. В этом разделе основное внимание уделяется областям, в которых могут быть даны рекомендации на уровне фактических данных: управление многопрофильной командой, рекомендации по образу жизни, обучение физическим упражнениям, последующее наблюдение и мониторинг.

9.2. Мультидисциплинарное лечение хронической сердечной недостаточности

9.2.1. Модели ухода

Для снижения госпитализаций и смертности в более ранних руководствах [1] рекомендовалось использование программ мультидисциплинарного лечения СН (СН-МП), которые позволяют пациентам пройти правильное обследование, поставить точный диагноз, получить соответствующую доказательную терапию, обучение и соответствующее последующее наблюдение. Для оптимальной реализации СН-МП требуется междисциплинарная команда, работающая по всей траектории СН; от начала, через критические события, периоды очевидной стабильности и его терминальные стадии [303]. После публикации рекомендаций 2016г были опубликованы новые исследования, которые подчеркивают необходимость СН-МП и раскрывают больше информации о том, как можно оказывать помощь.

В 2017г опубликован сетевой метаанализ, включающий 53 РКИ, в котором пришли к выводу, что как клиники по лечению заболеваний, так и визиты медсестер на дом снижают смертность от всех причин по сравнению с обычным уходом; посещения на дому являются наиболее эффективными [308]. По результатам IPD метаанализа 20 исследований, включаю-

сих 5624 пациентов, можно прийти к выводу, что изменение образа жизни у пациентов с СН улучшает исходы, несмотря на неоднородность интенсивности, содержания и персонала, проводящего вмешательства [309].

СН-МП различаются по своим компонентам и могут применять разные модели обслуживания, такие как подходы на базе клиник (в первичной, вторичной или третичной помощи), программы на дому, ведение случаев или их гибриды. Компоненты, используемые в службах, различаются, например, некоторые СН-МП используют телемониторинг (ТМ), который может применяться на местном, региональном или национальном уровне. Не было доказано, что одна модель обслуживания неизменно превосходит другие [310]. В то время как посещения на дому и клиники по поводу СН действительно снижают госпитализацию по всем причинам и смертность, образовательные программы, используемые отдельно, этого не делают [308, 309]. СН-МП должны быть ориентированы на пациента и принимать целостный подход к пациенту, а не сосредоточение внимания исключительно на СН; лечение сопутствующих заболеваний, таких как аритмии, гипертензия, СД, почечная дисфункция и депрессия, улучшают самочувствие пациентов и самоконтроль, что приводит к лучшим результатам [309, 311]. Организация СН-МП должна быть адаптирована к системе здравоохранения, доступным ресурсам (инфраструктура, оборудование, персонал и финансы), административной политике и к потребностям пациента.

Многим пациентам с СН было бы полезно раннее включение паллиативного и поддерживающего подхода в лечении, оказываемого всеми члена-

ми междисциплинарной бригады по СН [312, 313]. Пациенты на поздних стадиях и пациенты, которым показана механическая поддержка кровообращения (МПК) или ТС, должны получить консультацию по паллиативной помощи перед такими вмешательствами в соответствии с протоколом (см. Раздел 10.2.4).

9.2.2. Характеристики и компоненты программы ведения пациентов с СН

Клинические испытания включали сложные комплексные вмешательства, что затрудняло определение эффективности и действенности каждого конкретного компонента. В таблице 11 представлен обзор характеристик и компонентов, которые важно учитывать в СН-МП.

Мультидисциплинарные вмешательства, рекомендованные для лечения ХСН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациентов с СН рекомендуется включать в мультидисциплинарную программу ведения пациентов с СН, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смертности [309, 314-316].	I	A
Стратегии самоконтроля рекомендуются для снижения риска госпитализации по поводу СН и смертности [309].	I	A
Программы на дому и/или в клинике улучшают исходы и рекомендуются для снижения риска госпитализации по поводу СН и смертности [310, 317].	I	A
Следует рассмотреть вакцинацию против гриппа и пневмококка, чтобы предотвратить госпитализации по поводу СН [315, 316].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

Таблица 11

Важные характеристики и компоненты программы лечения СН

Характеристики

1. Ориентированность на пациента/человека [318]
2. Мультидисциплинарный
3. Направленность программы должна быть гибкой и включать:
 - профилактику прогрессирования заболевания
 - контроль симптомов
 - нахождение пациентов в предпочитаемом ими месте оказания медицинской помощи при терминальной стадии сердечной недостаточности
4. Компетентный и профессионально образованный персонал
5. Поощряйте участие пациента/лица, осуществляющего уход, в понимании и управлении своим состоянием

Компоненты

1. Оптимизированное управление; выбор образа жизни, фармакология и устройства
2. Обучение пациентов с особым акцентом на уходе за собой и управлении симптомами
3. Предоставление психосоциальной поддержки пациентам и членам семьи, осуществляющим уход
4. Последующее наблюдение после выписки (клиника, визиты на дом, поддержка по телефону или телемониторинг)
5. Легкий доступ к медицинской помощи, особенно для предотвращения и лечения декомпенсации
6. Оценка (и соответствующее вмешательство в ответ) необъяснимого изменения веса, нутритивного и функционального статуса, качества жизни, проблемы со сном, психосоциальные проблемы или другие данные (например, лабораторные показатели)
7. Доступ к расширенным возможностям лечения; поддерживающая и паллиативная помощь

9.3. Обучение пациента, изменение образа жизни

Адекватная забота пациента о себе имеет важное значение для эффективного лечения СН и позволяет пациентам понять, что полезно, и согласиться с планами самоконтроля и лечения [319]. Пациенты с СН, которые сообщают о более эффективном самообслуживании, имеют лучшее КЖ, реже повторную госпитализацию, снижение показателей смертности [309].

Недопонимание, ошибочные представления и недостаток знаний способствуют недостаточному самообслуживанию, и поэтому обучение пациентов имеет жизненно важное значение. Улучшение знаний пациентов о своем состоянии имеет основополагающее значение для развития навыков самообслуживания [304].

Обучение по улучшению ухода за собой должно быть адаптировано к каждому конкретному пациенту и основываться, если таковые имеются, на научных данных или мнении экспертов. Существует мало доказательств того, что конкретные рекомен-

дации по здоровому образу жизни улучшают КЖ или прогноз; однако предоставление этой информации стало ключевым компонентом обучения заботе о себе.

К общеобразовательным подходам относятся:

- Предоставление информации в различных форматах с учетом уровня образования и грамотности в вопросах здоровья. Учитывать подходы с активной ролью пациентов и лиц, осуществляющих уход, такие как "спроси-расскажи-спроси", "научи в ответ" или мотивационное интервьюирование. Подкрепить сообщения через равные промежутки времени.
- Распознавание барьеров на пути к общению (язык, социальные навыки, познание, тревога/депрессия, проблемы со слухом или зрением).
- Рекомендация "HFmatters.org". Предложите помощь и руководство по его использованию и предложите обсуждение возникающих вопросов.
- Приглашение пациентов в сопровождении члена семьи или друга.

Ключевые темы рекомендованы в таблице 12.

Таблица 12

Обучение пациентов и уход за собой

Тема обучения	Цель для пациента и лица, осуществляющего уход	Профессиональное поведение и образовательные инструменты
Объяснение СН	Чтобы понять причину их СН, симптомы и выбор лечения.	Предоставляйте специализированную информацию.
Траектория СН	Чтобы понять прогноз и различные возможные фазы траектории СН. Принимать совместные решения о лечении, учитывая положение пациента на траектории СН.	Четко сообщайте информацию о прогнозе во время постановки диагноза, во время принятия решения о вариантах лечения, при изменении клинического состояния и всякий раз, когда этого требует пациент.
Медицинское лечение		
Лечение	Чтобы иметь возможность принимать совместные решения о лекарствах. Чтобы понять показания, преимущества, необходимость длительного приема определенных лекарств, а также дозировку и побочные эффекты лекарств. Уметь распознавать общие побочные эффекты лекарств и знать, какие действия предпринять.	Предоставьте письменную и устную информацию о показаниях, преимуществах, дозировке, эффектах и побочных эффектах. Обсудите практические вопросы, такие как оптимальное расписание, что делать в случае пропуска дозы и т.д. Обсудите возможные препятствия для приема лекарств. Консультирование по вспомогательным средствам, таким как дозатор, электронные напоминания и т.д. при необходимости [320].
Имплантированные устройства	Чтобы иметь возможность принимать совместные решения по имплантации устройства. Понять показания, важность, ожидания и процедуру проверки имплантированных устройств, а также любые управления исключениями. Уметь распознавать распространенные осложнения (включая риск неуместных разрядов дефибриллятора) и знать, какие действия следует предпринять.	Предоставьте письменную и устную информацию о важности имплантированных устройств и ожиданиях от них, а также о возможных способах наблюдения (дистанционный мониторинг). Обсудите ожидания и любое возможное влияние на вождение. Четко определяйте ситуации, когда устройство может быть деактивировано или эксплантировано. Вовлекайте пациента и опекуна в процесс принятия решений.
Аспекты ухода за собой		
Активность и упражнения	Регулярно заниматься спортом и быть физически активным. Уметь адаптировать физическую активность к состоянию симптомов и личным обстоятельствам.	Посоветуйте упражнения, учитывающие физические и функциональные ограничения, такие как слабость, сопутствующие заболевания. См. программу упражнений или другие режимы активности. Обсудите возможные препятствия, побочные эффекты и возможности.
Сон и дыхание	Признать важность сна и отдыха для здоровья. Уметь распознавать проблемы со сном и как оптимизировать сон.	Просмотрите историю сна. Посоветуйте и обсудите важность хорошего сна и предоставьте рекомендации по "здоровому сну" (включая время приема диуретиков). Рассмотрите и тщательно обсудите преимущества и вредные эффекты снотворных.

Таблица 12. Продолжение

Тема обучения	Цель для пациента и лица, осуществляющего уход	Профессиональное поведение и образовательные инструменты
Жидкости	Избегать приема больших объемов жидкости. Ограничение жидкости на 1,5-2 л/сут. может быть рассмотрено у пациентов с тяжелой СН/ гипонатриемией для облегчения симптомов и застоя. Во избежание обезвоживания: при ограничении потребления жидкости увеличьте потребление в периоды высокой жары/влажности и/или тошноты/рвоты.	Предоставьте информацию и обсудите преимущества и недостатки ограничения жидкости. Посоветуйте адаптировать потребление жидкости к весу, а также во время сильной жары и влажности, тошноты/рвоты. Скорректируйте рекомендации в периоды острой декомпенсации и рассмотрите возможность изменения этих рекомендаций ближе к концу жизни.
Здоровая диета	Уметь предотвращать недоедание и знать, как правильно питаться, избегая чрезмерного потребления соли (>5 г/сут.) и поддерживая здоровый вес тела.	Обсудите текущее потребление пищи, роль соли, роль микронутриентов. Обсудите необходимость приема добавок в случае дефицита питательных веществ, но нет четкой роли рутинного приема дополнительно микронутриентов [321]. Обсудите поддержание здоровой массы тела.
Алкоголь	Иметь возможность воздерживаться или избегать чрезмерного употребления алкоголя, особенно при алкоголь-индуцированной кардиомиопатии. Ограничить употребление алкоголя в соответствии с рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.	Адаптировать рекомендации по алкоголю к этиологии СН; например, абстиненция при алкогольной КМП. Сообщите и обсудите потребление алкоголя в соответствии с рекомендациями по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2 единицы в день для мужчин или 1 единица в день для женщин) ^а .
Иммунизация	Знать о необходимости иммунизации против гриппа и пневмококковой инфекции.	Обсудите преимущества и возможные препятствия. Консультировать по местной практике иммунизации.
Курение и рекреационные наркотики	Знать о последствиях для здоровья курения и употребления рекреационных наркотиков. Бросить курить (в т.ч. электронные сигареты) и принимать рекреационные наркотики.	Информируйте, обсуждайте и помогайте в принятии решений. Обратитесь за консультацией к специалисту по прекращению курения, отмене наркотиков и заместительной терапии. Рассмотрите возможность направления на когнитивно-поведенческую теорию и психологическую поддержку, если пациент хочет бросить курить или принимать наркотики.
Путешествия, отдых, вождение	Уметь готовиться к путешествиям и отдыху в соответствии с физическими возможностями. Для того, чтобы принять взвешенное решение о вождении.	Информируйте и обсуждайте практические вопросы, связанные с дальними поездками, пребыванием за границей, пребыванием на солнце (влияние амиодарона), высокой влажностью или жарой (обезвоживание) и большой высотой (насыщение кислородом). Дайте практические советы, связанные с поездкой с лекарствами/устройствами (держите лекарства в ручной клади, имейте список с лекарствами, названием устройства/картой и лечебными центрами). Сообщите о местных/национальных/международных правилах, касающихся вождения.
Сексуальная активность	Чтобы иметь возможность возобновить или адаптировать сексуальную активность в соответствии с физическими возможностями. Распознать возможные проблемы с сексуальной активностью и их связь с СН или ее лечением.	Сообщите и обсудите, что сексуальная активность безопасна для пациентов со стабильной СН. Дайте рекомендации по устранению факторов, предрасполагающих к сексуальным проблемам. Обсудите и предложите доступное фармакологическое лечение сексуальных проблем. При необходимости обратитесь к специалисту за сексуальной консультацией.
Мониторинг симптомов и самоконтроль симптомов	Отслеживать и распознавать изменения в признаках и симптомах. Способность адекватно реагировать на изменение признаков и симптомов. Знать как и когда обращаться к медицинскому работнику.	Предоставляйте индивидуализированную информацию для поддержки самоуправления, такую как: В случае нарастания одышки или отеков или внезапного неожиданного увеличения массы тела более чем на 2 кг за 3 дня пациенты могут увеличить дозу диуретиков и/или предупредить лечащую бригаду.
Жизнь с СН		
Психологические проблемы	Чтобы иметь возможность жить хорошей жизнью с СН. Чтобы иметь возможность обратиться за помощью в случае психологических проблем, таких как депрессивные симптомы, тревога или плохое настроение, которые могут возникать в ходе траектории СН. Признать, что лицо, осуществляющее уход, или члены семьи могут сильно пострадать и нуждаются в помощи.	Регулярно сообщайте информацию о заболеваниях, вариантах лечения и уходе за собой. Регулярно обсуждайте потребность в поддержке. Лечение или направление к специалисту для психологической поддержки при необходимости.
Семья и неформальные опекуны	Чтобы можно было попросить поддержки.	Обсудите предпочтительное участие опекуна/семьи. Уважительное отношение к пациентам и лицам, осуществляющим уход.

Примечание: ^а — 1 единица — это 10 мл чистого спирта (например, 1 стакан вина, 1/2 пинты пива, 1 мера спирта).

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

9.4. Физические тренировки

Имеются убедительные доказательства того, что физическая подготовка с помощью физических тренировок улучшает толерантность к физическим нагрузкам и КЖ, связанное со здоровьем, у пациентов с СН. Клинические испытания и метаанализы у людей с СНнФВ показывают, что реабилитация физическими упражнениями улучшает переносимость физической нагрузки и КЖ. Несколько метаанализов также показывают, что физические тренировки снижают госпитализации по всем причинам и при СН, хотя сохраняется неопределенность в отношении их влияния на смертность [322-328]. Влияние на госпитализацию наблюдается у тех, кто строго придерживается программы тренировок [329]. Высокоинтенсивные интервальные тренировки у пациентов могут улучшить пиковое потребление кислорода (VO_2) [330, 331]. Реабилитация на основе упражнений под наблюдением должна быть предложена ослабленным пациентам, у которых более тяжелое заболевание или сопутствующие заболевания [95].

Физическая подготовка также улучшает работоспособность и КЖ [332-335]. Нет доступных данных о СНунФВ, но преимущества, наблюдаемые в других группах СН, также должны относиться к этой группе.

Рекомендации по лечебной физкультуре больных с ХСН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Упражнения рекомендуются всем пациентам, способным к физическим нагрузкам, для улучшения переносимости физической нагрузки, КЖ и снижения частоты госпитализаций по поводу СН ^c [324-328, 335-337].	I	A
У пациентов с более тяжелым заболеванием, слабостью или сопутствующими заболеваниями следует рассмотреть программу кардиореабилитации, основанную на тренировках, под наблюдением [95, 324-327, 338].	IIa	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — у тех, кто в состоянии придерживаться программы упражнений.

Сокращения: КЖ — качество жизни, СН — сердечная недостаточность.

9.5. Наблюдение пациента с хронической сердечной недостаточностью

9.5.1. Общие параметры наблюдения

Это относительно малоизученная область. Пациенты с СН, даже если симптомы хорошо контролируются и стабильны, нуждаются в последующем наблюдении для обеспечения постоянной оптимизации терапии, выявления бессимптомного прогрессирования СН или сопутствующих заболеваний и обсуждения любых новых достижений в лечении. Эти Рекомендации предлагают последующее наблюдение с интервалами не >6 мес. для проверки симптомов, ЧСС и ритма, АД, общего анализа крови, электролитов и функции почек. Для

пациентов, недавно выписанных из больницы, или для тех, кто проходит курс лечения с повышением дозировки, интервалы наблюдения должны быть более частыми. Должны ли такие стабильные пациенты быть под наблюдением кардиологов, неясно. Некоторые исследования предполагают, что последующее наблюдение в первичной медицинской помощи может быть уместным [303, 339]. Однако во многих учреждениях использование доказательных вмешательств является низким [104, 340], а несколько исследований показывают, что уход и последующее наблюдение, предоставляемые специалистами по СН, и использование мер по улучшению качества регистров может привести к более высокому уровню оптимальной терапии и улучшению результатов [341-343].

ЭКГ следует делать ежегодно для выявления удлинения комплекса QRS [344], поскольку такие пациенты могут стать кандидатами на СРТ. Кроме того, по ЭКГ можно выявить нарушения проводимости и ФП.

Серии ЭхоКГ, как правило, не требуется, хотя ЭхоКГ следует повторить, если наблюдается ухудшение клинического состояния. Также рекомендуется провести ЭхоКГ через 3-6 мес. после оптимизации стандартной терапии СНнФВ, чтобы определить необходимость добавления новых фармакологических препаратов и имплантированных устройств.

9.5.2. Мониторинг уровня биомаркеров

Испытания, изучающие использование биомаркеров (в частности, BNP и/или NT-proBNP) для выбора фармакотерапии СНнФВ, дали противоречивые результаты [345-352]. Они, несомненно, являются хорошими прогностическими маркерами [72, 353, 354]. Концептуально неясно, что может предложить стратегия, поддерживаемая биомаркерами, в дополнение к усердному применению рекомендованной руководством терапии. Таким образом, текущие данные не поддерживают рутинное измерение BNP или NT-proBNP для определения титрования терапии. Таким образом, имеющиеся данные не подтверждают рутинное измерение BNP или NT-proBNP для определения титрования терапии.

9.6. Телемониторинг

ТМ позволяет пациентам удаленно получать услуги цифрового здравоохранения, информацию для поддержки и оптимизации ухода за ними. Такие данные, как симптомы, вес, ЧСС и АД, могут собираться часто, храниться в электронной медицинской карте и использоваться для ведения пациентов (непосредственно или через медицинского работника), для корректировки терапии или для получения дополнительных рекомендаций. Домашний ТМ может помочь поддерживать качество медицинской помощи, облегчить быстрый доступ к медицинской помощи

щи в случае необходимости, снизить транспортные расходы пациентов и свести к минимуму частоту посещений клиник [355]. Принудительное прекращение личных консультаций во многих странах во время недавней пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) осветило некоторые потенциальные преимущества домашнего ТМ [356].

Испытания домашнего ТМ разнообразны. Пациентам обычно требуется проводить измерения, и, как и во многих других аспектах лечения СН, соблюдение режима лечения может быть неполным. Домашний ТМ может предоставляться как местная, региональная или национальная служба. Системы, ориентированные на оптимизацию управления, а не на обнаружение и управление неотложными состояниями, должны быть укомплектованы персоналом только в стандартное рабочее время. Некоторые системы предназначены также для оказания поддержки в любое время по запросу пациента. Сравнительная эффективность и экономическая эффективность каждой стратегии являются неопределенными. Системы, которые сосредоточены на постоянной оптимизации лечения (подход к поддержанию здоровья), а не на попытках предвидеть и управлять эпизодами ухудшения (стратегия, которая страдает от большого количества ложноположительных результатов), являются более эффективными [357]. Домашний ТМ является эффективным методом обучения пациентов и их мотивации и способствует оказанию помощи, но его следует адаптировать для совместной работы с существующими услугами здравоохранения [358].

Кокрановский систематический обзор, проведенный в 2017г, выявил 39 соответствующих испытаний домашнего ТМ, в основном основанных на оценке симптомов, массы тела, ЧСС и ритма, а также АД, и обнаружил, что домашний ТМ был связан со снижением смертности от всех причин на 20% и госпитализаций по поводу СН на 37% [359]. С тех пор было опубликовано несколько нейтральных исследований и как минимум одно положительное [357, 360-364]. Маловероятно, что они изменят положительные результаты систематического обзора. Важно отметить, что если социальное дистанцирование и "зеленая" повестка важны, домашний ТМ нужен только, чтобы показать, что не уступает современным методам оказания помощи, чтобы быть подходящим средством помощи [356].

Неясно, предлагают ли носимые технологии для мониторинга ЧСС и ритма или застойных явлений в легких (биоимпеданс или легочный радар) дополнительные преимущества по сравнению с описанным выше традиционным домашним ТМ [365-367].

Многие имплантированные терапевтические устройства могут предоставлять по беспроводной сети и удаленно информацию либо о самом устройстве (функция генератора и электрода), аритмии,

либо о физиологии пациента (ЧСС, активность, сердечные тоны, биоимпеданс). Имеются убедительные доказательства того, что мониторинг может выявить неисправность устройства раньше, чем при обычном мониторинге, и что он может быть полезен для выявления таких аритмий, как ФП. Тем не менее существует мало доказательств того, что мониторинг устройств снижает госпитализацию по поводу СН или смертность [368-371].

Также доступны устройства, которые обеспечивают только функцию мониторинга. Имплантируемые петлевые регистраторы можно вводить подкожно и использовать для мониторинга ЧСС и ритма, активности и биоимпеданса. Устройства для мониторинга также могут быть размещены в легочной артерии для беспроводного мониторинга давления, хотя внешний считыватель, необходимый для обнаружения сигнала устройства, довольно громоздкий и требует участия пациента. Повышение диастолического давления в легочной артерии может быть одним из самых ранних признаков застоя. Предварительное, но довольно существенное исследование показало снижение риска повторной госпитализации по поводу СН [372]. Завершен набор в более крупное исследование (GUIDE-HF) [373].

Таким образом, неинвазивный домашний ТМ может быть рассмотрен у пациентов с СН с целью снижения риска повторных госпитализаций по поводу ССЗ и СН, а также смерти; ожидаются дальнейшие доказательства лечения с использованием имплантированных систем [374].

Рекомендации для ТМ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Неинвазивный домашний телемониторинг может быть рассмотрен у пациентов с СН, чтобы снизить риск повторных госпитализаций по ССЗ и смерти от ССЗ [374].	IIb	B
Мониторинг давления в легочной артерии с использованием беспроводной системы гемодинамического мониторинга может быть рассмотрен у симптомных пациентов с СН для улучшения клинических исходов [372].	IIb	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание.

10. Прогрессирующая сердечная недостаточность

10.1. Эпидемиология, диагностика и прогноз

Многие пациенты с СН переходят в фазу прогрессирующей СН, характеризующейся персистирующими симптомами, несмотря на максимальную терапию СН [375-377]. Распространенность прогрессирующей СН увеличивается из-за растущего числа

пациентов с СН, старения населения, улучшения лечения и выживаемости СН. Прогноз остается неблагоприятным, смертность в течение 1 года колеблется от 25% до 75% [378-380].

Обновленные критерии HFA-ESC 2018 для определения расширенного СН представлены в таблице 13 [376]. Сильно сниженная ФВ ЛЖ является обычным явлением, но не требуется для диагно-

стики прогрессирующей СН, поскольку она может развиваться и у пациентов с СНсФВ. В дополнение к описанным критериям может присутствовать дисфункция экстракардиальных органов из-за СН (например, сердечная кахексия, дисфункция печени или почек) или легочная гипертензия II типа, но они не требуются для определения прогрессирующей СН [376].

Таблица 13

Критерии определения прогрессирующей СН

Несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, должны присутствовать все следующие критерии:
1. Тяжелые и стойкие симптомы сердечной недостаточности (III (далеко зашедшей) или IV ФК по NYHA).
2. Тяжелая сердечная дисфункция, определяемая как минимум одним из следующих признаков:
• ФВ ЛЖ $\leq 30\%$
• Изолированная недостаточность ПЖ (например, АДПЖ)
• Неоперабельные тяжелые аномалии клапана
• Неоперабельные тяжелые врожденные аномалии
• Постоянно высокие (или повышающиеся) значения BNP или NT-proBNP и тяжелая диастолическая дисфункция ЛЖ или структурные аномалии (в соответствии с определением СНсФВ).
3. Эпизоды легочной или системной гиперемии, требующие введения высоких доз в/в диуретиков (или комбинации диуретиков) или эпизоды низкого выброса, требующие инотропных или вазоактивных препаратов, или злокачественные аритмии, вызвавшие >1 незапланированного визита или госпитализации за последние 12 мес.
4. Серьезное нарушение толерантности к физической нагрузке с невозможностью выполнения физических упражнений или низкой дистанцией ТШХ (<300 м) или $pVO_2 < 12$ мл/кг/мин или $<50\%$ от прогнозируемого значения, предположительно сердечного происхождения.

Примечание: адаптировано из [376].

Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, в/в — внутривенно, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, pVO_2 — пиковое потребление кислорода.

Профили Межведомственного регистра МПК (INTERMACS), разработанные для классификации пациентов с потенциальными показаниями к длительным устройствам МПК, описывают клинические параметры и характеристики, согласующиеся с необходимостью передовых методов лечения

(табл. 14) [381]. Эта классификация также была показана как полезная при оценке прогноза у пациентов с предстоящей срочной ТС [382] или перед имплантацией искусственного ЛЖ (иЛЖ) [383], а также для оценки риска у амбулаторных пациентов с далеко зашедшей СН [384].

Таблица 14

Описание профилей пациентов с далеко зашедшей СН в Межведомственном регистре МПК (INTERMACS)

Профиль	Срок вмешательства
Профиль 1. Критический кардиогенный шок Пациент с опасной для жизни гипотензией, несмотря на быстрое усиление инотропной поддержки, гипоперфузию критических органов, часто подтверждаемую ухудшением ацидоза и/или уровня лактата. "Разрушить и сжечь".	Окончательное вмешательство требуется в течение нескольких часов.
Профиль 2. Прогрессирующее снижение Пациент со снижением функции, несмотря на внутривенное введение инотропной поддержки, может проявляться ухудшением функции почек, истощением питательных веществ, неспособностью восстановить объемный баланс. "Скольжение на инотропах". Также описано ухудшение состояния у пациентов, не переносящих инотропную терапию.	Необходимо радикальное вмешательство в течение нескольких дней.
Профиль 3. Стабилен к инотропу или зависит от инотропа Пациент со стабильным артериальным давлением, функцией органов, питанием и симптомами на непрерывном внутривенном введении инотропной поддержки (или временное устройство для поддержки кровообращения, или и то, и другое), но демонстрирующий неоднократные неудачи в отлучении от поддержки из-за рецидивирующей симптоматической гипотензии или почечной дисфункции. "Зависимая стабильность".	Окончательное вмешательство по выбору в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев.

Таблица 14. Продолжение

Профиль	Срок вмешательства
Профиль 4. Пациент с частыми повторными госпитализациями¹ Состояние пациента может быть стабилизировано, близкое к нормальному, но у него возникают ежедневные симптомы застоя в покое или во время повседневной деятельности. Дозы диуретиков обычно колеблются на очень высоких уровнях. Следует рассмотреть более интенсивные стратегии ведения и наблюдения, которые в некоторых случаях могут выявить несоблюдение режима лечения, что может поставить под угрозу результаты любой терапии. Некоторые пациенты могут переключаться между 4 и 5 сеансами.	Окончательное вмешательство по выбору в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев.
Профиль 5. Привязанный к дому Чувствует себя комфортно в покое и в повседневной жизни, но не может заниматься какой-либо другой деятельностью, живя преимущественно в доме. Пациенты чувствуют себя комфортно в покое без симптомов застоя, но могут иметь рефрактерное состояние с повышенным объемом, часто с почечной дисфункцией. Если основной нутриционный статус и функция органов являются маргинальными, пациенты могут подвергаться большему риску, чем INTERMACS 4, и им требуется радикальное вмешательство.	Переменная срочность, зависит от поддержания питания, функции органов и активности.
Профиль 6. Ограниченное усилие Пациент без признаков перегрузки жидкостью, чувствует себя комфортно в покое и при повседневной деятельности и незначительной деятельности вне дома, но утомляется после первых нескольких минут любой значимой деятельности. Приписывание СН требует тщательного измерения пикового потребления кислорода, в некоторых случаях с гемодинамическим мониторингом, чтобы подтвердить тяжесть СН. "Ходячий раненый".	Варьируется, зависит от поддержания питания, функции органов и уровня активности.
Профиль 7. Тяжелые симптомы III ФК по NYHA Пациент без текущих или недавних эпизодов нестабильного баланса жидкости, живущий комфортно со значимой активностью, ограниченной легкой физической нагрузкой.	В настоящее время трансплантация сердца или МПК могут быть не показаны.
Модификаторы для профилей	Возможные профили, которые можно изменить
Временная МПК может изменять профиль только у госпитализированных пациентов. К ним относятся ВАБК, ЭКМО, TandemHeart, иЛЖ, Impella.	1, 2, 3
Аритмия может изменить любой профиль. К ним относятся рецидивирующие желудочковые тахикардии, которые в последнее время в значительной степени способствовали клиническому ухудшению состояния, частые разряды ИКД или потребность в наружной дефибрилляции, обычно >2 раз в нед.	1-7
Частые эпизоды декомпенсации СН характерны для пациентов, требующих частых посещений неотложной помощи или госпитализаций для приема диуретиков, ультрафильтрации или временного в/в введения вазоактивной терапии. Частыми эпизодами могут считаться как минимум два визита/госпитализации в экстренных случаях за последние 3 мес. или три за последние 6 мес.	3 если дома, 4, 5, 6. Редко для профиля 7.

Примечание: адаптировано из [381].

Сокращения: ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, в/в — внутривенно, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иЛЖ — искусственный левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, INTERMACS — Межведомственный регистр искусственной поддержки кровообращения, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

¹ В оригинале обозначен как Frequent flyer.

Прогностическая стратификация важна для определения идеального времени для направления в соответствующий центр (т.е. центр, способный обеспечить передовые методы лечения СН), чтобы правильно донести ожидания до пациентов и семьи, а также для планирования лечения и последующих стратегий (рис. 4) [376]. Пациентам с противопоказаниями к МПК или ТС следует рассматривать возможность паллиативной помощи (см. Раздел 10.2.4).

Несмотря на многие прогностические параметры (Дополнительные материалы, табл. 13), прогнозирование результатов остается трудным, и пациентов часто слишком поздно направляют в передовые центры СН. Выявление настораживающих признаков у пациентов с непрогрессирующими симптомами может позволить раннее направление, чтобы МПК и ТС можно было предложить до развития полиорганной

недостаточности (рис. 5; Дополнительные материалы, табл. 14) [376, 386]. Организационная модель между центрами с различными уровнями сложности ухода, основанная на сети "Hub and Spoke", является ключом к хорошему ведению пациентов [376].

10.2. Ведение пациентов

У пациентов с далеко зашедшей СН может потребоваться фармакологическая терапия и краткосрочная МПК до тех пор, пока не станет доступной имплантация долгосрочной МПК или ТС.

10.2.1. Фармакотерапия и заместительная почечная терапия

Инотропы могут улучшать параметры гемодинамики, уменьшая застойные явления, увеличивая сердечный выброс и способствуя периферической

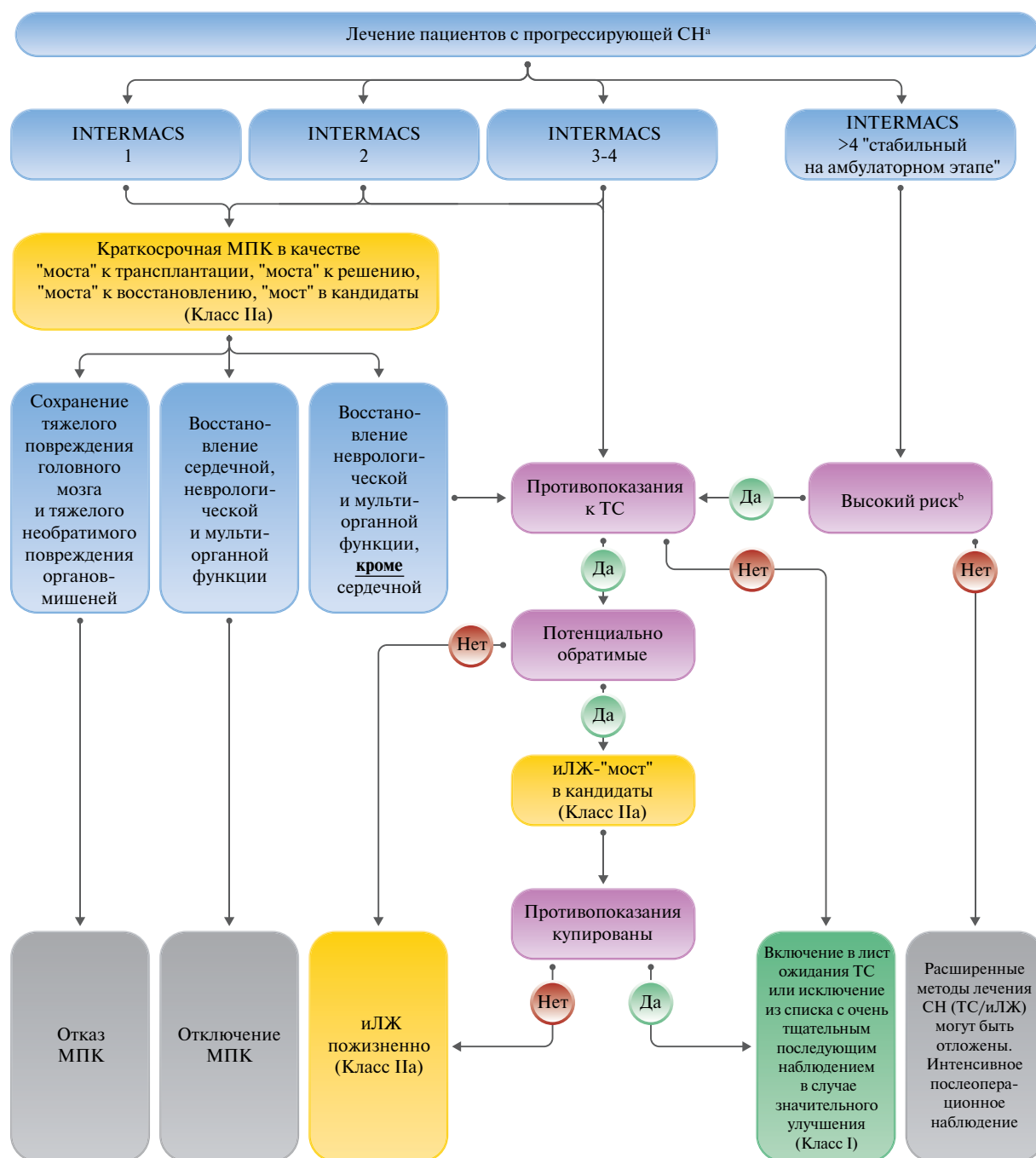


Рис. 4. Алгоритм лечения пациентов с прогрессирующей СН.

Примечание: ^а — этот алгоритм можно применять ко всем пациентам с прогрессирующей СН, определенной в соответствии с критериями ESC/HFA [376], за исключением ГМКП, АДПЖ, аритмического шторма, врожденных пороков сердца у взрослых, рефрактерной стенокардии; ^б — повторяющаяся госпитализация, прогрессирующая органная недостаточность, рефрактерный застой, невозможность выполнить кардиопульмональный нагрузочный тест или пиковое потребление кислорода <12 мл/мин/кг или <50% от ожидаемого значения [385]. Цветовой код для классов рекомендаций: зеленый для класса рекомендаций I и желтый для класса рекомендации IIa (дополнительную информацию о классах рекомендаций см. в таблице 1).

Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГМКП — гипертрофическая кардиомиопатия, иЛЖ — искусственный левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца, ESC — Европейское общество кардиологов, HFA — Heart Failure Association (ассоциация сердечной недостаточности), INTERMACS — межведомственный регистр искусственной поддержки кровообращения.

перфузии. Хотя это и не доказано, это может помочь предотвратить ухудшение функции органов-мишеней. И наоборот, традиционные инотропы могут

способствовать ишемии миокарда и/или тахикардии и ухудшать клиническое течение [387, 388]. Их можно использовать в качестве паллиативной тера-

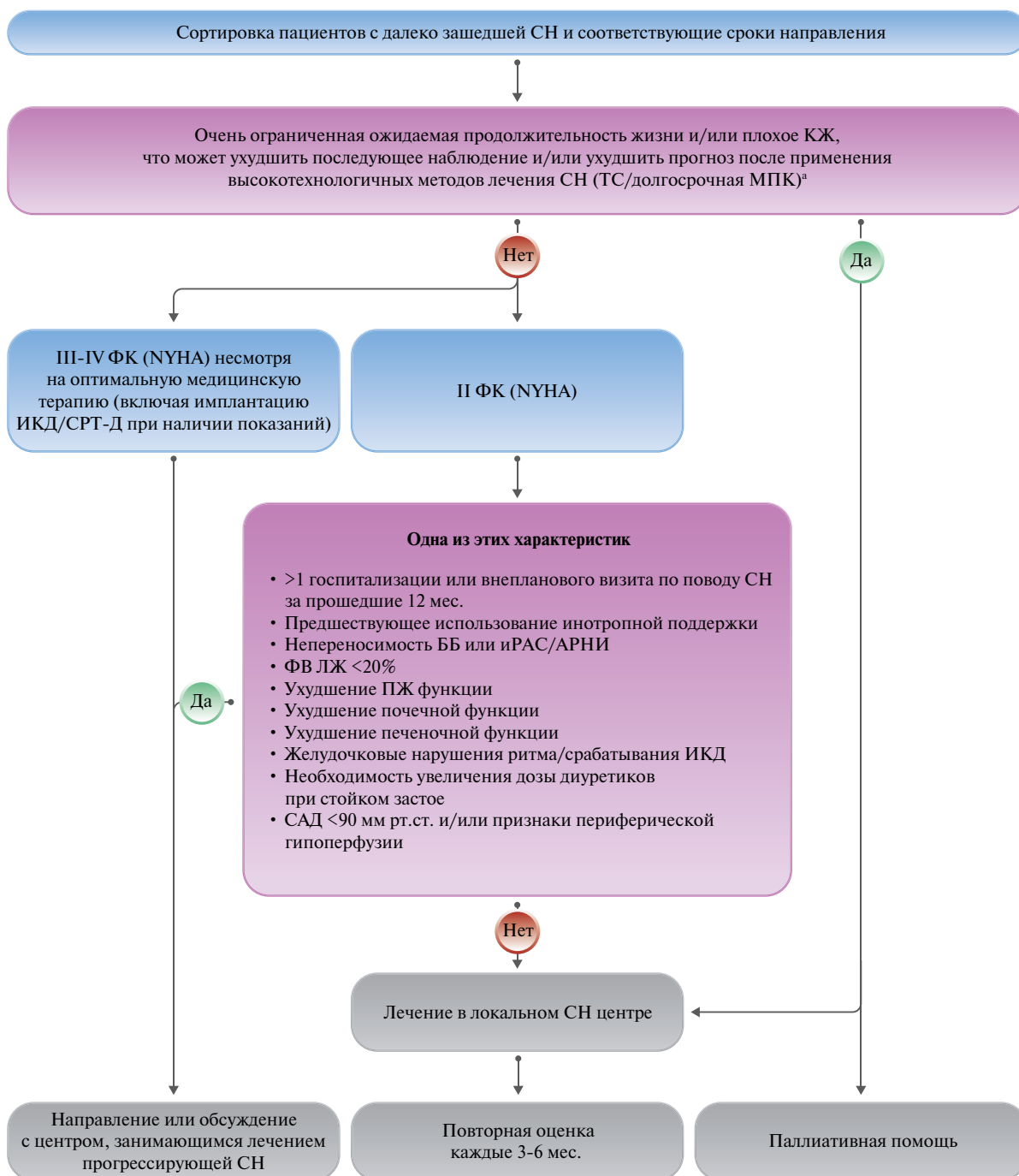


Рис. 5. Сортировка пациентов с выраженной СН и соответствующие сроки направления к специалистам [376].

Примечание: ^а — ограниченная ожидаемая продолжительность жизни может быть связана с серьезными сопутствующими заболеваниями, такими как рак, деменция, терминальная стадия дисфункции органов; другие состояния, которые могут ухудшить последующее наблюдение или ухудшить прогноз после лечения, включают слабость, необратимую когнитивную дисфункцию, психическое расстройство или психосоциальные проблемы.

Сокращения: АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, иРАС — ингибитор ренин-ангиотензиновой системы, КЖ — качество жизни, МПК — механическая поддержка кровообращения, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТС — трансплантация сердца, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

пии для облегчения симптомов у пациентов без других вариантов лечения. Прерывистое долгосрочное использование инотропов может быть рассмотрено амбулаторно для улучшения ФК и КЖ [389, 390].

Дисфункция почек и резистентность к петлевым диуретикам часто характеризуют клиническое течение пациентов с прогрессирующей СН. В первую очередь предлагается удвоить дозу петлевого диуре-

тика с последующим одновременным назначением тиазидов или метолазона (см. Раздел 11.3.3) [145]. У пациентов не отвечающих на стратегии, основанные на диуретиках, заместительная почечная терапия является одним из наиболее распространенных подходов. Ее можно рассматривать у тех пациентов с резистентностью к диуретикам, даже если данные о ее влиянии на исходы не установлены [391, 392].

10.2.2. МПК

МПК может улучшить выживаемость и улучшить симптомы у пациентов с прогрессирующей СН [376, 393]. Использование МПК следует рассматривать для различных сценариев, перечисленных в таблице 15. Показания для краткосрочного и долгосрочного МПК должны быть основаны на профилях INTERMACS (табл. 14, рис. 4).

Таблица 15

Термины, обозначающие различные показания к МПК

Мост к решению (BTD)/Мост к мосту (BTV)	Использование кратковременной МПК (ЭКМО или Impella) у больных с кардиогенным шоком до стабилизации гемодинамики и перфузии органов-мишеней, исключение противопоказаний к длительной МПК (повреждение головного мозга после реанимации) и дополнительных терапевтических возможностей, включая оценку возможности применения длительной терапии ВЖУ или трансплантации сердца.
Мост к кандидатуре (BTC)	Использование МПК (обычно иЛЖ) для улучшения функции органов-мишеней и/или для того, чтобы сделать неподходящего пациента подходящим для трансплантации сердца.
Мост к трансплантации (BTT)	Использование МПК (иЛЖ, BiVAD или TАН) для поддержания жизни пациента, который в противном случае подвергается высокому риску смерти до трансплантации, пока донорский орган не станет доступным.
Мост к выздоровлению (BTR)	Использование МПК (краткосрочное или долгосрочное) для поддержания жизни пациента до тех пор, пока сердечная функция не восстановится в достаточной степени для удаления МПК.
Целевая терапия (DT)	Длительное использование МПК (иЛЖ) в качестве альтернативы трансплантации у пациентов с терминальной стадией СН, не подходящих для трансплантации.

Сокращения: ВЖУ — вспомогательное желудочковое устройство, иЛЖ — искусственный левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность, ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация, BiVAD — бивентрикулярное вспомогательное устройство, TАН — total artificial heart, тотальное искусственное сердце.

Кратковременная МПК

Краткосрочные устройства МПК показаны для устранения критической гипоперфузии органов-мишеней и гипоксии в условиях кардиогенного шока. Их можно использовать в течение короткого, ограниченного периода времени, от нескольких дней до нескольких недель. Цель состоит в том, чтобы поддержать центральную нервную систему и перфузию органов, обратить вспять ацидоз и полиорганную недостаточность до тех пор, пока исход пациента не станет более ясным, будь то восстановление сердца, переход на длительную МПК или ТС, или, в некоторых случаях, к более паллиативному подходу. Уход за пациентами на краткосрочной МПК сложен и требует специального опыта, включая наличие конкретных планов прекращения поддержки, когда ни сердце, ни повреждение головного мозга не восстанавливаются. Кратковременную МПК следует использовать у пациентов с профилями INTERMACS 1 или 2 в качестве "моста" к решению, "моста" к выздоровлению, "моста" к мосту либо для долгосрочной МПК, либо для срочной ТС (рис. 4) [394]. Более по-

дробная информация о краткосрочной МПК представлена в Дополнительных материалах, Разделе 11.4.

Долгосрочная МПК

Длительная МПК показана отдельным пациентам, когда МТ недостаточна или когда краткосрочная МПК не привела к восстановлению сердечной деятельности или клиническому улучшению, продлению жизни и улучшению КЖ или сохранению жизни пациента до трансплантации ("мост" к трансплантации) или для устранения противопоказаний к ТС ("мост" к кандидатуре), или в качестве пожизненной терапии (табл. 15).

Долгосрочную МПК следует рассматривать у пациентов с профилями INTERMACS 2-4, а также у пациентов с профилями INTERMACS 5-6, когда они имеют характеристики высокого риска. Пациенты без необратимой недостаточности органов-мишеней, кроме сердечной, выздоравливающие от INTERMACS уровня 1 во время краткосрочной МПК, также могут соответствовать требованиям для долгосрочной МПК (рис. 4) [376, 378, 383, 395-402]. Характеристики пациентов, потенциально подходящих для имплантации иЛЖ, представлены в таблице 16.

Таблица 16

**Пациенты, потенциально подходящие
для имплантации вспомогательного устройства для ЛЖ**

Пациенты с сохранением тяжелых симптомов, несмотря на оптимальную медикаментозную и аппаратную терапию, без тяжелой правожелудочковой дисфункции и/или тяжелой ТР, со стабильным психосоциальным фоном и отсутствием основных противопоказаний*, и у которых есть хотя бы одно из следующего:

- ФВ ЛЖ <25% и невозможность выполнения физических упражнений по поводу СН или, если возможно проведение сердечно-легочной нагрузочной пробы, с пиковым VO_2 <12 мл/кг/мин и/или <50% от прогнозируемого значения.
- ≥3 госпитализаций по поводу СН в течение предшествующих 12 мес. без очевидной провоцирующей причины.
- Зависимость от в/в инотропной терапии или временной МПК.
- Прогрессирующая дисфункция органов-мишеней (ухудшение функции почек и/или печени, легочная гипертензия II типа, сердечная кахексия) из-за снижения перфузии, а не неадекватно низкого давления наполнения желудочков (ДЗЛК ≥20 мм рт.ст. и САД ≤90 мм рт.ст. или сердечный индекс ≤2 л/мин/м²).

Примечание: * — стабильный психосоциальный фон включает в себя продемонстрированное понимание технологии и нахождение пациента в одном доме с опекуном, который будет помогать пациенту (т.е. проживание в одиночестве и плохой психосоциальный фон являются противопоказанием для иЛЖ). Основные противопоказания включают противопоказание к длительному пероральному приему антикоагулянтов, инфекции, тяжелые нарушения функции почек, желудочковые аритмии.

Сокращения: в/в — внутривенно, ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, иЛЖ — искусственный левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, САД — систолическое артериальное давление, СН — сердечная недостаточность, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, VO_2 — потребление кислорода.

Подробная информация об устройствах и исследованиях долгосрочной МПК обобщена в Дополнительных материалах (табл. 15).

Текущие показатели 2-летней выживаемости у пациентов, получающих новейшие иЛЖ с непрерывным потоком, сравнимы с показателями после ТС, хотя нежелательные явления отрицательно влияют на КЖ. Среди пациентов с непрерывным потоком иЛЖ актуарная выживаемость составила 80% через 1 год и 70% через 2 года [403, 404]. Двухлетняя выживаемость составила 84,5%, выживаемость без инвалидизирующего инсульта или необходимости повторной операции при нарушении функции иЛЖ составила 76,9% при использовании иЛЖ с центробежным потоком в MOMENTUM 3 [405].

Полностью управляемый с помощью магнитной левитации иЛЖ с центробежным потоком значительно снизил тромбоз помпы. В исследовании MOMENTUM 3 потребность в повторной операции для замены неисправного устройства составила 2,3% за 24 мес., при этом риск замены помпы из-за тромбоза помпы составил всего 0,6% за 24 мес. Острое нарушение мозгового кровообращения (а именно, инвалидизирующий инсульт), большие кровотечения и желудочно-кишечные кровотечения также были ниже в группе с центро-

бежным насосом, чем в группе с аксиальным насосом. Тем не менее частота всех кровотечений, тромбоэмболии и инфекции трансмиссии остались такими же, как и при использовании более старых устройств [402].

Данные об использовании иЛЖ с полностью магнитно-центробежным потоком в реальных исследованиях с двухлетними результатами из регистра ELEVATE показали общую выживаемость 74,5%, с желудочно-кишечными кровотечениями у 9,7%, инсультом у 10,2% и тромбозом помпы у 1,5% пациентов [406]. Согласно реестру IMACS, для принятия решений была предложена новая комбинированная конечная точка, включающая КЖ и неблагоприятные события, выходящие за рамки выживания. В этом смысле "хорошая жизнь в течение одного года", определяемая как отсутствие смерти, инсульта, кровотечения, требующего операции, вспомогательного устройства ПЖ, замены помпы или инфицирования в течение первого года, составила 56,8% после изолированного иЛЖ с центробежным потоком [383].

Несмотря на то, что в настоящее время REMATCH устарело, это было единственное РКИ, в котором сравнивали иЛЖ как целевую терапию с ОМТ у пациентов с далеко зашедшей СН, IV ФК по NYHA и противопоказанием к трансплантации. REMATCH показал более низкую смертность от всех причин при терапии иЛЖ по сравнению с МТ (первичная конечная точка). Однако через 2 года в обеих группах наблюдались высокие показатели смертности [378]. Другие исследования не были рандомизированными (INTREPID, ROADMAP) [396, 407, 408] и не сравнивали различные устройства (ADVANCE, ENDURANCE, MOMENTUM 3) [399, 402, 409]. Две стратегии ранней имплантации иЛЖ против МТ с имплантацией иЛЖ только после серьезного ухудшения состояния пациента в настоящее время сравниваются в проспективном исследовании Early-VAD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02387112). Кроме того, в шведском исследовании по оценке иЛЖ (SweVAD) сравнивается выживаемость пациентов с далеко зашедшей СН, не подходящих для ТС, проспективно рандомизированных в группу иЛЖ, как целевая терапия против МТ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02592499) [410].

10.2.3. ТС

ТС остается золотым стандартом лечения прогрессирующей СН при отсутствии противопоказаний. Годичная выживаемость после ТС составляет ~90%, а медиана выживаемости составляет 12,5 лет [385, 411, 412]. ТС значительно улучшает КЖ и функциональный статус, хотя, по неясным причинам, процент пациентов, возвращающихся к работе, ниже, чем ожидалось [412]. Из-за первичной дисфункции трансплантата основные проблемы после ТС связаны либо с эффективностью, либо с побочными эффектами иммуносупрессии (например, отторжение, инфекция, васкулопатия сердеч-

ного аллотрансплантата, поздняя дисфункция трансплантата, злокачественные новообразования, почечная недостаточность, гипертония, СД).

Нехватка донорских органов остается основным ограничением ТС. Таким образом, критерии донорского сердца в настоящее время расширены, что позволяет увеличить верхний предел возраста донора, особенно в Европе. Кроме того, необходим тщательный отбор реципиентов на основе ожидаемой продолжительности жизни до и после ТС (оба зависят от предоперационного состояния и сопутствующих заболеваний).

Основные показания и противопоказания к ТС перечислены в таблице 17 [376, 385].

Таблица 17

ТС: показания и противопоказания

Показания
Прогрессирующая СН [376]
Нет других терапевтических вариантов, кроме ИЛЖ как ВТТ
Противопоказания
Активная инфекция ^a
Несколько периферических артериальных или цереброваскулярных заболеваний
Фармакологическая необратимая легочная гипертензия (следует рассматривать ИЛЖ для устранения повышенного легочного сосудистого сопротивления с последующей повторной оценкой для подтверждения кандидатуры)
Злокачественное новообразование с плохим прогнозом (необходимо сотрудничество со специалистами-онкологами для стратификации каждого пациента в отношении риска прогрессирования или рецидива опухоли, который увеличивается при использовании иммуносупрессии)
Необратимая дисфункция печени (цирроз) или необратимая дисфункция почек (например, клиренс креатинина <30 мл/мин/1,73 м ²). Можно рассмотреть комбинированную трансплантацию сердце-печень или сердце-почка.
Системное заболевание с полиорганом поражением
Другие серьезные сопутствующие заболевания с неблагоприятным прогнозом
ИМТ до трансплантации >35 кг/м ² (рекомендуется снижение веса для достижения ИМТ <35 кг/м ²)
Текущее злоупотребление алкоголем или наркотиками
Психологическая нестабильность, препятствующая правильному наблюдению и интенсивному лечебному режиму после трансплантации сердца
Недостаточная социальная поддержка для обеспечения надлежащего лечения в амбулаторных условиях

Примечание: ^a — активная инфекция является относительным противопоказанием к трансплантации, хотя в некоторых случаях инфицированный ИЛЖ может быть показанием. Адаптировано из [376].

Сокращения: ИЛЖ — искусственный левый желудочек, ИМТ — индекс массы тела, СН — сердечная недостаточность, ВТТ — "мост" к трансплантации.

Активная инфекция является относительным противопоказанием к ТС, но в некоторых случаях инфицированных ИЛЖ может являться показанием. Пожилой возраст не является абсолютным противопоказанием. Хотя пациенты в возрасте до 65 лет могут быть более подходящими кандидатами

из-за их общей ожидаемой продолжительности жизни, большинство программ принимают пациентов в возрасте до 70 лет, и необходимо учитывать биологический возраст, а также хронологический возраст. Хирургическую сложность (предыдущие стернотомии, облучение средостения, врожденный порок сердца у взрослых (ВПС)) также следует учитывать.

Путь принятия решения о ТС или ИЛЖ никогда не бывает простым и уникален для каждого пациента. Право на каждый вариант может меняться в зависимости от конкретных состояний каждого пациента, которые также могут меняться со временем. Другие факторы, не связанные с пациентом, такие как время нахождения в листе ожидания на ТС, хирургический опыт центра и ресурсы, также могут влиять на принятие решения [413].

Рекомендации по лечению больных с прогрессирующей СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Пациенты, рассматриваемые для долгосрочного МПК, должны иметь хороший комплаенс, соответствующие возможности для обращения с устройствами и психосоциальную поддержку [414-416].	I	C
ТС рекомендуется пациентам с прогрессирующей СН, рефрактерным к медикаментозной/аппаратной терапии и не имеющим абсолютных противопоказаний.	I	C
Долговременную МПК следует рассматривать у пациентов с далеко зашедшей СНнФВ, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и имплантацию устройств, у которых нет показаний для ТС или других хирургических вмешательств, а также у пациентов без тяжелой правожелудочковой СН, чтобы снизить риск смерти и улучшить симптомы [378, 396, 397, 401, 402, 404, 417].	Ila	A
Долговременную МПК следует рассматривать у пациентов с прогрессирующей СНнФВ, рефрактерной к оптимальной медикаментозной и аппаратной терапии, в качестве моста к ТС для улучшения симптомов, снижения риска госпитализации по поводу СН и риска преждевременной смерти [398-400, 402, 404].	Ila	B
Заместительную почечную терапию следует рассматривать у пациентов с рефрактерной объемной перегрузкой и терминальной стадией почечной недостаточности.	Ila	C
Непрерывная терапия инотропами и/или вазопрессорами может быть рассмотрена у пациентов с низким сердечным выбросом и признаками гипоперфузии органов в качестве "моста" к МПК или ТС [389, 390].	Ilb	C
Ультрафильтрацию можно рассматривать при рефрактерной объемной перегрузке, не отвечающей на лечение диуретиками [391, 392].	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ТС — трансплантация сердца.

10.2.4. Контроль симптомов и паллиативный уход

В то время как траектория болезни у каждого пациента с СН уникальна, существует общая закономерность постепенного снижения, перемежающаяся эпизодами острого ухудшения, приводящего либо к внезапной смерти, либо к смерти из-за прогрессирующей СН. Информирование о траектории заболевания и заблаговременное планирование следует начинать, когда у пациента диагностируется прогрессирующая СН. Показания и ключевые компоненты службы паллиативной помощи представлены в таблицах 18 и 19 [312, 418].

Таблица 18

Пациенты с СН, у которых следует рассмотреть возможность оказания помощи в конце жизни

Прогрессирующее функциональное снижение (физическое и умственное) и ограниченность для выполнения большинства видов повседневной деятельности.
Тяжелые симптомы сердечной недостаточности с плохим КЖ, несмотря на оптимальную фармакологическую и немедикаментозную терапию.
Частые госпитализации или другие серьезные эпизоды декомпенсации, несмотря на оптимальное лечение.
Трансплантация сердца и МПК исключены.
Сердечная кахексия.
Клинически оценивается как близкий к концу жизни.

Сокращения: КЖ — качество жизни, МПК — механическая поддержка кровообращения.

Таблица 19

Ключевые компоненты службы паллиативной помощи пациентам с далеко зашедшей СН

Сосредоточьтесь на улучшении или поддержании КЖ пациента и его/ее семьи, насколько это возможно, до его/ее смерти.
Частая оценка симптомов (включая одышку и боль), возникающих в результате выраженной сердечной недостаточности и других сопутствующих заболеваний, и сосредоточение внимания на облегчении симптомов.
Доступ пациента и его/ее семьи к психологической поддержке и духовной помощи в соответствии с потребностями.
Предварительное планирование ухода с учетом предпочтений в отношении места смерти и реанимации (которые могут включать в себя деактивацию устройств, таких как ИКД или долгосрочной МПК, что может потребовать решения междисциплинарной бригады).

Сокращения: ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, КЖ — качество жизни, МПК — механическая поддержка кровообращения.

Был предложен командный подход к паллиативной помощи и помощи в конце жизни пациентам с СН [419]. Также сообщалось о конкретных моделях паллиативной помощи пациентам с прогрессирующей СН. Они уменьшают количество госпитализаций без явного влияния на выживаемость и оказывают некоторое влияние на КЖ и бремя симптомов [420, 421].

Оценка симптомов должна проводиться на регулярной основе. В дополнение к клинической оценке симптомов можно оценить с помощью числовой рейтинговой шкалы, Эдмонтонской шкалы оценки симптомов (ESAS) или ESAS-HF или Интегрированной шкалы результатов паллиативной помощи.

Необходимо учитывать лечение симптомов, которое может включать дополнительное вмешательство в дополнение к ОМТ:

- Одышка: повторные дозы опиоидов могут быть рассмотрены для облегчения одышки; однако их эффективность не доказана [422, 423]. При использовании опиоидов все пациенты должны быть проинформированы о побочных эффектах опиоидов, таких как запор и тошнота, задержка мочи и изменения психического статуса. Бензодиазепины можно рассматривать в качестве терапии второй или третьей линии, когда опиоиды и немедикаментозные меры не помогли контролировать одышку. Увеличение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе может облегчить одышку.

- Боль: немедикаментозное лечение может быть полезным. Кроме того, опиоиды, оксикодон, гидроморфон и фентанил, как правило, рассматриваются как безопасные варианты и могут вводиться перорально, в/в и чрескожно, особенно в условиях стационара или при паллиативной помощи пациентам или в условиях хосписа [424].

- Тревога и депрессия: следует предложить адекватное традиционное лечение.

Упреждающие решения и заблаговременное планирование в отношении паллиативной помощи и ухода за пациентами в конце жизни должны документироваться, регулярно пересматриваться и доводиться до сведения всех, кто участвует в уходе за пациентом. Медицинские работники должны следить за тем, чтобы предпочтения пациентов и их опекунов соблюдались, где это возможно. Они также должны учитывать, что пациенты могут решить не выражать предпочтения или быть не в состоянии выразить свои предпочтения (например, из-за симптомов депрессии или когнитивных нарушений).

11. Острая сердечная недостаточность

11.1. Эпидемиология, диагностика и прогноз

ОСН означает быстрое или постепенное появление симптомов и/или признаков СН, достаточно серьезное для того, чтобы пациент обратился за неотложной медицинской помощью, что приводит к незапланированной госпитализации или посещению отделения неотложной помощи. Пациенты с ОСН нуждаются в срочном обследовании с последующим началом или усилением лечения, в т.ч. в/в терапии или процедур. ОСН является ведущей причиной госпитализаций у лиц старше 65 лет и связана с высоким уровнем смертности и повторной госпитализации.

зации. Внутрибольничная смертность колеблется от 4% до 10% [425-428]. Годичная смертность после выписки может составлять 25-30%, при этом уровень смертности или повторной госпитализации может достигать >45% [104, 426, 427, 429, 430].

ОСН может быть первым проявлением СН (новое начало) или, что чаще, быть следствием острой декомпенсации ХСН. По сравнению с пациентами с острой декомпенсацией СН у пациентов с впервые возникшей СН может быть более высокая внутрибольничная смертность [425], но более низкая смертность после выписки и частота повторных госпитализаций [425, 428, 431, 432]. Специфические внешние факторы могут ускорять, но не вызывать ОСН у пациентов с ранее существовавшей сердечной дисфункцией (Дополнительные материалы, табл. 16). Клиническая тяжесть и госпитальная траектория определяются сложным взаимодействием между провоцирующими факторами, лежащим в основе сердечным субстратом и сопутствующими заболеваниями пациента.

Диагностическое обследование ОСН начинается во время первого медицинского контакта и продолжается на протяжении всего начального пути пациента с целью выявления клинических проявлений, а также диагностики и лечения любых потенциально

обратимых причин/провоцирующих факторов/сосуществующих угрожающих жизни состояний своевременно у пациентов (рис. 6). Диагностические тесты представлены в таблице 20. В дополнение к клиническим признакам и симптомам диагностическое обследование включает ЭКГ и ЭхоКГ, если это возможно. Для подтверждения диагноза ОСН могут быть использованы дополнительные исследования, т.е. рентгенография грудной клетки и ультразвуковое исследование легких, особенно когда тест на НП недоступен. Уровни НП в плазме (BNP или NT-proBNP, или MR-proANP) следует измерять, если диагноз неясен и доступен анализ по месту оказания медицинской помощи. Нормальные концентрации НП делают диагноз ОСН маловероятным. Пороговые значения для острой СН: BNP <100 пг/мл, NT-proBNP <300 пг/мл и MR-proANP <120 пг/мл [74, 433-435]. Однако повышенные значения НП связаны с широким спектром сердечных и внекардиальных состояний (табл. 6). Низкие концентрации могут быть обнаружены у некоторых пациентов с далеко зашедшей декомпенсированной терминальной стадией СН, ожирением, внезапным отеком легких или правосторонней ОСН. Более высокие уровни могут быть обнаружены у пациентов с сопутствующей ФП и/или сниженной функцией почек [74].

Таблица 20

Диагностические исследования у больных с ОСН

Обследование	Сроки измерения	Возможные находки	Диагностическое значение для ОСН	Показание
ЭКГ	При поступлении, во время госпитализации ^{a, b} , перед выпиской	Аритмии, ишемия миокарда	Исключение ОКС или аритмий	Рекомендуется
Рентген органов грудной клетки	При поступлении, во время госпитализации ^a	Застой, инфекция в легких	Подтверждающий	Может рассматриваться
УЗИ легких	При поступлении, во время госпитализации ^a , перед выпиской	Застой	Подтверждающий	Может рассматриваться
Эхокардиография	При поступлении, во время госпитализации ^a перед выпиской	Застой, дисфункция миокарда, механические причины	Основной	Рекомендуется
Натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP, MR-proANP)	При поступлении, перед выпиской	Застой	Высокая отрицательная прогностическая ценность	Рекомендуется
Тропонин крови	При поступлении	Повреждение миокарда	Исключение ОКС	Рекомендуется
Креатинин крови	При поступлении, во время госпитализации ^a , перед выпиской	Почечная дисфункция	Нет	Рекомендуется для прогностической оценки
Электролиты крови (натрий, калий, хлорид)	При поступлении, во время госпитализации ^a , перед выпиской	Электролитные нарушения	Нет	Рекомендуется для прогностической оценки и лечения
Уровень железа (трансферрин, ферритин)	Перед выпиской	Недостаточность железа	Нет	Рекомендуется для прогностической оценки и лечения
ТТГ	При поступлении	Гипо-, гипертиреоз	Нет	Рекомендуется при подозрении на гипо-, гипертиреоз
Д-димер	При поступлении	Тромбоз легочной артерии	Полезно для исключения легочной эмболии	Рекомендуется при подозрении на легочную эмболию

Таблица 20. Продолжение

Обследование	Сроки измерения	Возможные находки	Диагностические значение для ОСН	Показание
Прокальцитонин	При поступлении	Пневмония	Полезно для диагностики пневмонии	Может проводиться при подозрении на пневмонию
Лактат	При поступлении, во время госпитализации ^а	Лактатный ацидоз	Полезно для оценки состояния перфузии	Рекомендуется при подозрении на периферическую гипоперфузию
Пульсоксиметрия и анализ газов артериальной крови	При поступлении, во время госпитализации ^а	Нарушение дыхания	Полезно для оценки функции дыхания	Рекомендуется при подозрении на дыхательную недостаточность

Примечание: ^а — на основании клинических условий; ^б — непрерывный мониторинг ЭКГ может быть рассмотрен в зависимости от клинических условий.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ОСН — острая сердечная недостаточность, ТТГ — тиреостимулирующий гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКГ — электрокардиограмма, BNP — мозговой натрийуретический пептид, MR-proANP — среднерегиональный проатриальный натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

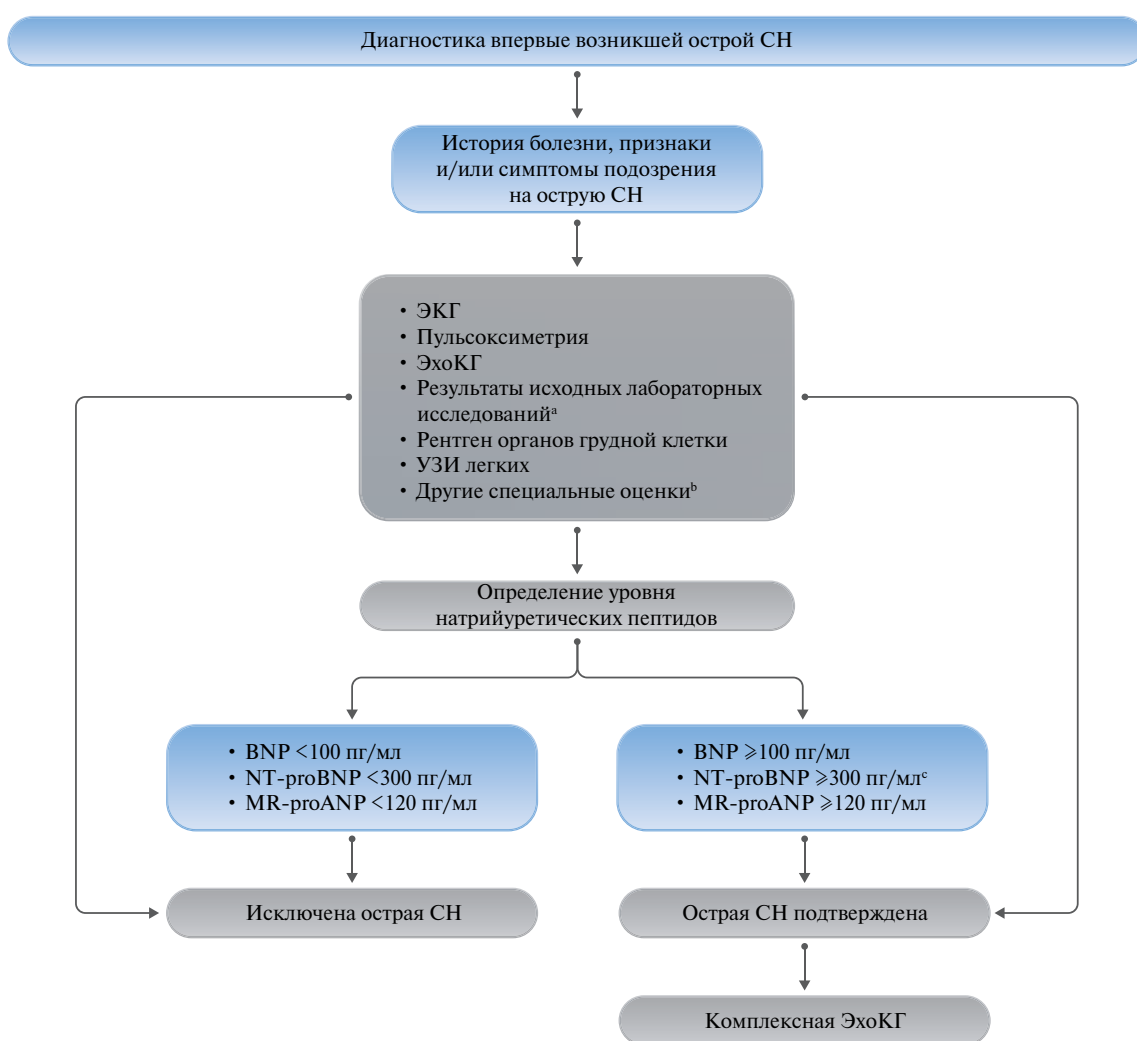


Рис. 6. Диагностика впервые возникшей острой СН.

Примечание: ^а — первоначальные лабораторные исследования включают тропонин, креатинин сыворотки, электролиты, азот или мочевины крови, ТТГ, функциональные пробы печени, а также D-димер и прокальцитонин при подозрении на легочную эмболию или инфекцию, анализ газов артериальной крови в случае дыхательной недостаточности и лактата в случае гипоперфузии, ^б — специфическая оценка включает коронарографию при подозрении на ОКС и КТ при подозрении на легочную эмболию, ^с — значения Rule-in для диагностики острой СН: >450 пг/мл в возрасте <55 лет, >900 пг/мл в возрасте от 55 до 75 лет и >1800 пг/мл в возрасте >75 лет [433, 434].

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ТТГ — тиреостимулирующий гормон, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид В-типа, MR-proANP — срединный фрагмент натрийуретического пептида А типа, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Среди других лабораторных тестов тропонин полезен для выявления острого коронарного синдрома (ОКС), хотя повышенные уровни были обнаружены у подавляющего большинства пациентов с ОН [436-438]. Азот мочевины крови или мочевины, креатинин сыворотки, электролиты (натрий, калий, хлорид) и антиген карбогидрата 125 могут помочь адаптировать лечение [439, 440]. Обнаружение нарушений функции печени определяет пациентов с неблагоприятным прогнозом [441]. Поскольку и гипотиреоз, и гипертиреоз могут ускорить ОН, тиреотропный гормон (ТТГ) следует оценивать у пациентов с впервые диагностированной ОН. Анализ газов артериальной крови следует проводить при точных измерениях парциального давления кислорода (PaO_2) и углекислого газа ($PaCO_2$) (т.е. у пациентов с респираторным дистресс-синдромом). У пациентов с кардиогенным шоком следует измерять уровни лактата и pH. D-димер следует из-

мерять при подозрении на острую легочную эмболию. Прокальцитонин может быть использован для диагностики пневмонии и антибиотикотерапия, когда уровни в плазме $>0,2$ мкг/л. Однако в проспективном контролируемом исследовании не было продемонстрировано влияния стратегии, основанной на рутинных измерениях прокальцитонина, на исходы [442]. Пульсоксиметрия должна измеряться рутинно во время первого поступления пациентов с ОН, и при первом поступлении может потребоваться непрерывный мониторинг в течение первых часов или дней [443, 444].

11.2. Клинические проявления

Можно описать четыре основных клинических проявления с возможным совпадением между ними (табл. 21) [1, 425, 445]. Клинические проявления в основном основаны на наличии признаков застоя и/или периферической гипоперфузии и требуют различного лечения (табл. 21) [1, 425-427, 432, 446, 447].

Таблица 21

Клинические проявления ОН

	Острая декомпенсация сердечной недостаточности	Острый отек легких	Изолированная правожелудочковая недостаточность	Кардиогенный шок
Основные механизмы	Дисфункция ЛЖ Задержка натрия и воды почками	Повышенная постнагрузка и/или преобладающая диастолическая дисфункция ЛЖ Клапанная болезнь сердца	Дисфункция ЛЖ и/или прекапиллярная легочная гипертензия	Тяжелая сердечная дисфункция
Основные причины симптомов	Скопление жидкости, повышение внутрижелудочкового давления	Перераспределение жидкости в легкие и острая дыхательная недостаточность	Повышение центрального венозного давления и часто системная гипоперфузия	Системная гипоперфузия
Впервые выявленное	Постепенно (дни)	Быстро (часы)	Постепенное или быстрое	Постепенное или быстрое
Основные гемодинамические нарушения	Повышенное КДД ЛЖ и ДЗЛК ^a Низкий или нормальный сердечный выброс САД от нормального до низкого	Увеличение КДД ЛЖ и ДЗЛК ^a Нормальный сердечный выброс От нормального до высокого САД	Повышенное КДД ПЖ Низкий сердечный выброс Низкое САД	Увеличение КДД ЛЖ и ДЗЛК ^a Низкий сердечный выброс Низкое САД
Основные клинические проявления [1, 446]	Влажный и теплый ИЛИ Влажный и холодный	Мокрый и теплый ^b	Сухой и холодный ИЛИ Мокрый и холодный	Мокрый и холодный
Основное лечение	Диуретики Инотропные средства/вазопрессоры (при периферической гипоперфузии/гипотензии) Краткосрочная МПК или ЗПТ при необходимости	Диуретики Вазодилаторы ^b	Диуретики при периферических застойных явлениях Инотропные средства/вазопрессоры (при периферической гипоперфузии/гипотензии) Кратковременная МПК или ЗПТ при необходимости	Инотропные средства/вазопрессоры Краткосрочная МПК ЗПТ

Примечание: ^a — может быть нормальным при низком сердечном выбросе, ^b — влажный и холодный профиль с необходимостью применения инотропных препаратов и/или вазопрессоров может возникать редко.

Сокращения: ДЗЛК — давление заклинивания легочных капилляров, ЗПТ — заместительная почечная терапия, КДД — конечное диастолическое давление, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление.

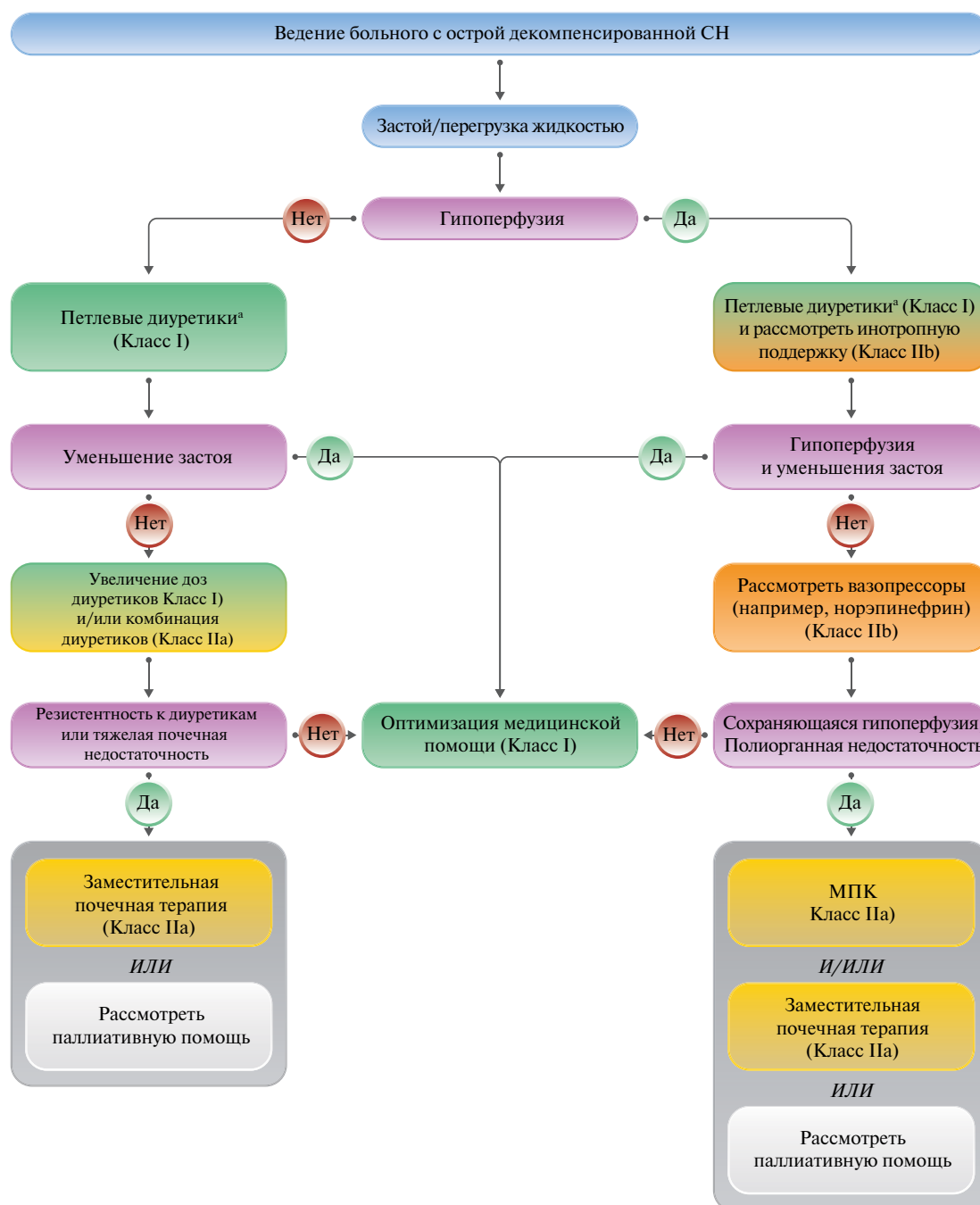


Рис. 7. Лечение острой декомпенсированной СН.

Примечание: ^а — адекватные дозы диуретиков для уменьшения застоя и тщательный мониторинг диуреза рекомендуются (см. рис. 13) независимо от состояния перфузии.

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность.

11.2.1. Острая декомпенсированная СН

Острая декомпенсированная СН (ОДСН) является наиболее распространенной формой ОСН, на которую приходится 50–70% всех проявлений [426, 427, 432]. Это обычно происходит у пациентов с СН в анамнезе и предшествующей сердечной дисфункцией по всему спектру ФВ ЛЖ и может включать дис-

функцию ПЖ. В отличие от фенотипа острого отека легких, он имеет более постепенное начало, и основным изменением является прогрессирующая задержка жидкости, вызывающая системный застой. Иногда застой связан с гипоперфузией [426]. Целями лечения являются выявление преципитантов, лечения застоя и, в редких случаях, коррекция гипоперфузии (рис. 7).

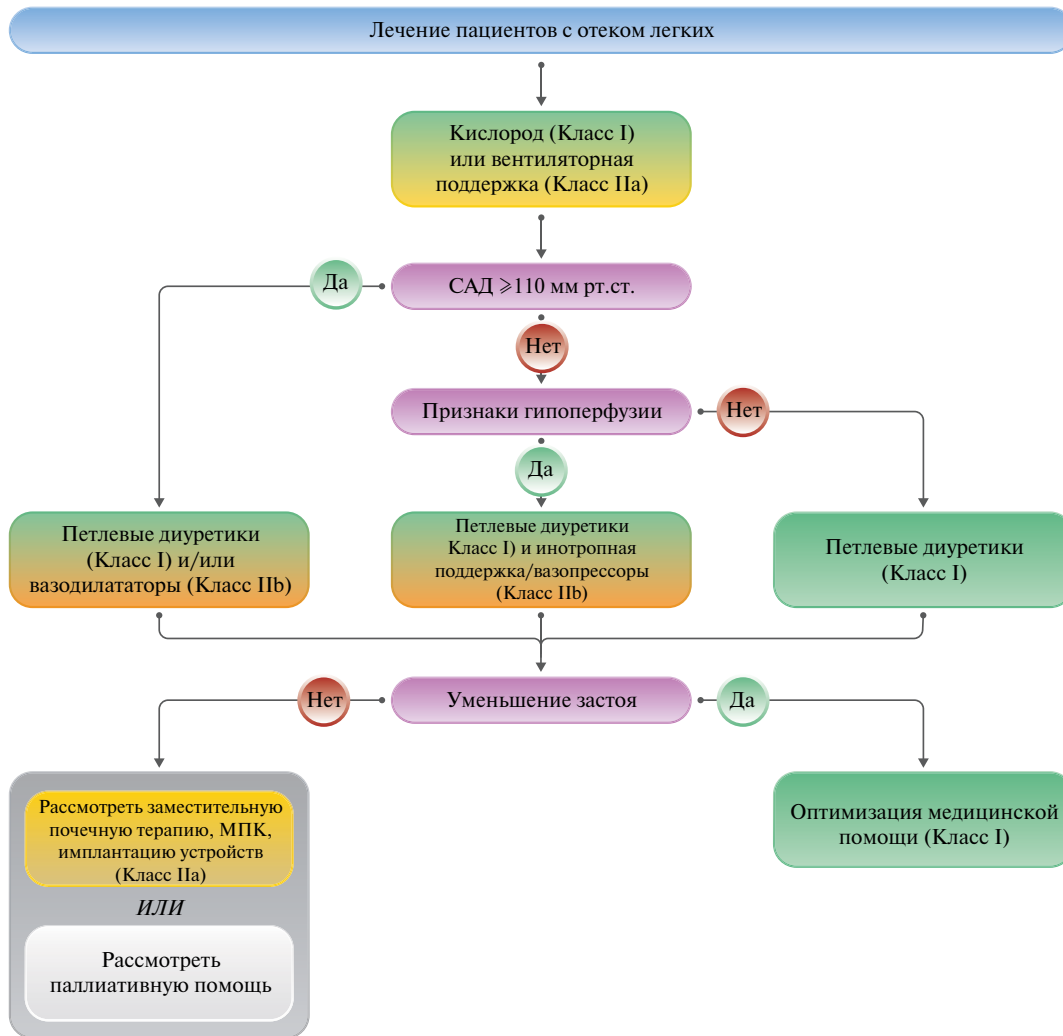


Рис. 8. Лечение отека легких.

Сокращения: ЗПТ — заместительная почечная терапия, МПК — механическая поддержка кровообращения, САД — систолическое артериальное давление.

11.2.2. Острый отек легких

Острый отек легких связан с застоем в легких. Клинические критерии диагностики острого отека легких включают одышку с ортопноэ, дыхательную недостаточность (гипоксемию-гиперкапнию), тахипноэ, >25 вдохов/мин и повышенную работу дыхания [448].

При наличии показаний следует начать три вида лечения. Во-первых, следует начать подачу кислорода в виде постоянного положительного давления в дыхательных путях, неинвазивной вентиляции с положительным давлением и/или высокопоточной назальной канюли. Во-вторых, в/в следует ввести диуретики и, в-третьих, в/в сосудорасширяющие средства могут быть назначены, если систолическое АД (САД) высокое, для снижения постнагрузки ЛЖ (рис. 8). В некоторых случаях прогрессирующей СН острый отек легких может быть связан с низким сер-

дечным выбросом, и в этом случае для восстановления перфузии органов показаны инотропные средства, вазопрессоры и/или МПК.

11.2.3. Изолированная правожелудочковая недостаточность

Правожелудочковая СН связана с повышением давления в ПЖ и предсердии и системным застоем. Недостаточность ПЖ может также ухудшить наполнение ЛЖ и, в конечном счете, уменьшить системный сердечный выброс через взаимозависимость с желудочками [449].

Диуретики часто являются первым вариантом терапии венозного застоя. Норадrenalин и/или инотропы показаны при низком сердечном выбросе и гемодинамической нестабильности. Инотропы, уменьшающие наполнение сердца, могут быть предпочтительны (например, левосимендан, ингибиторы

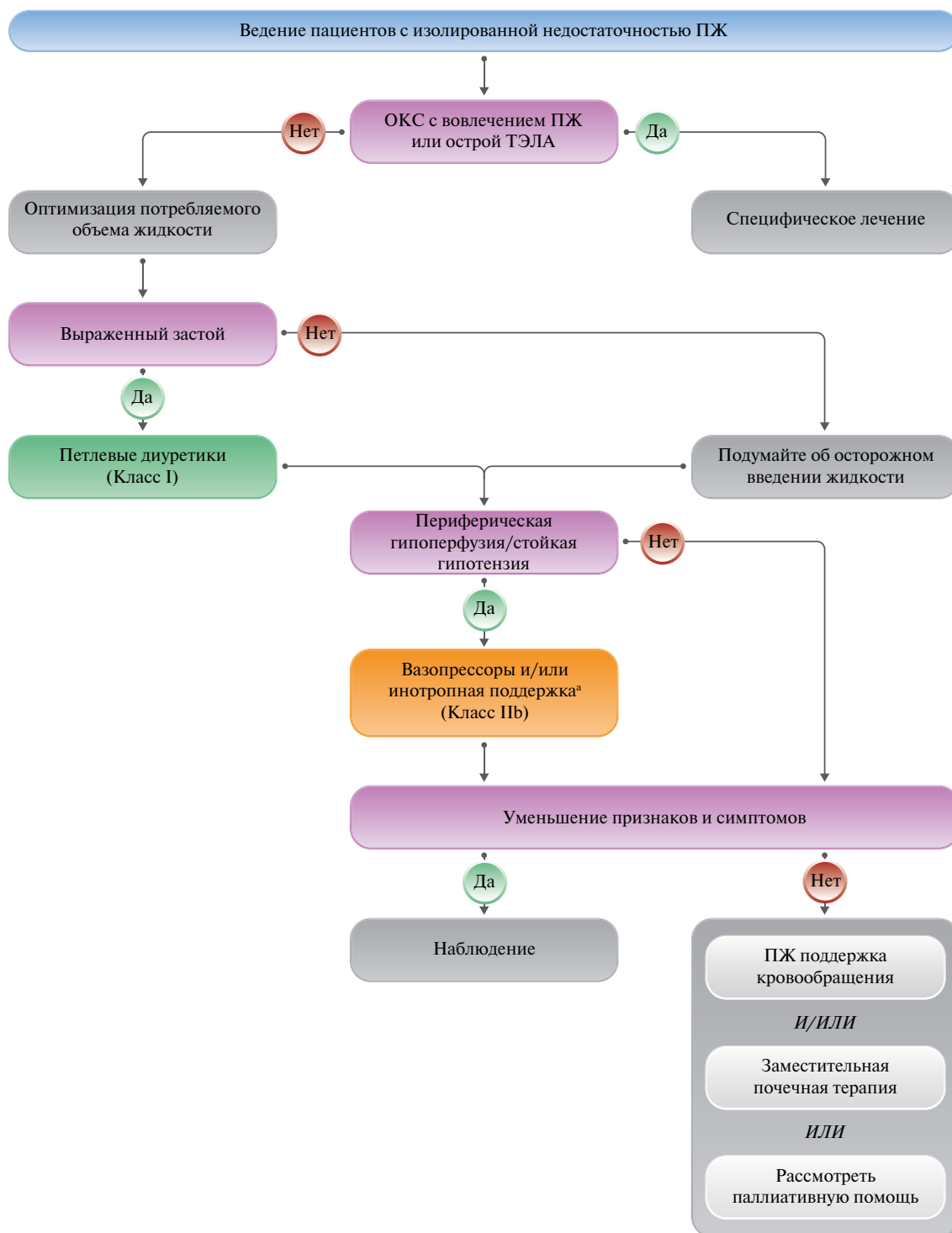


Рис. 9. Лечение правожелудочковой недостаточности.

Примечание: ^а — инотропы в монорежиме в случае гипоперфузии без гипотензии.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ПЖ — правый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

фосфодиэстеразы III типа). Поскольку инотропные средства могут усугублять артериальную гипотензию, при необходимости их можно комбинировать с норадреналином (рис. 9) [449].

11.2.4. Кардиогенный шок

Кардиогенный шок представляет собой синдром, обусловленный первичной сердечной дисфункцией, приводящей к недостаточному сердечному выбросу,

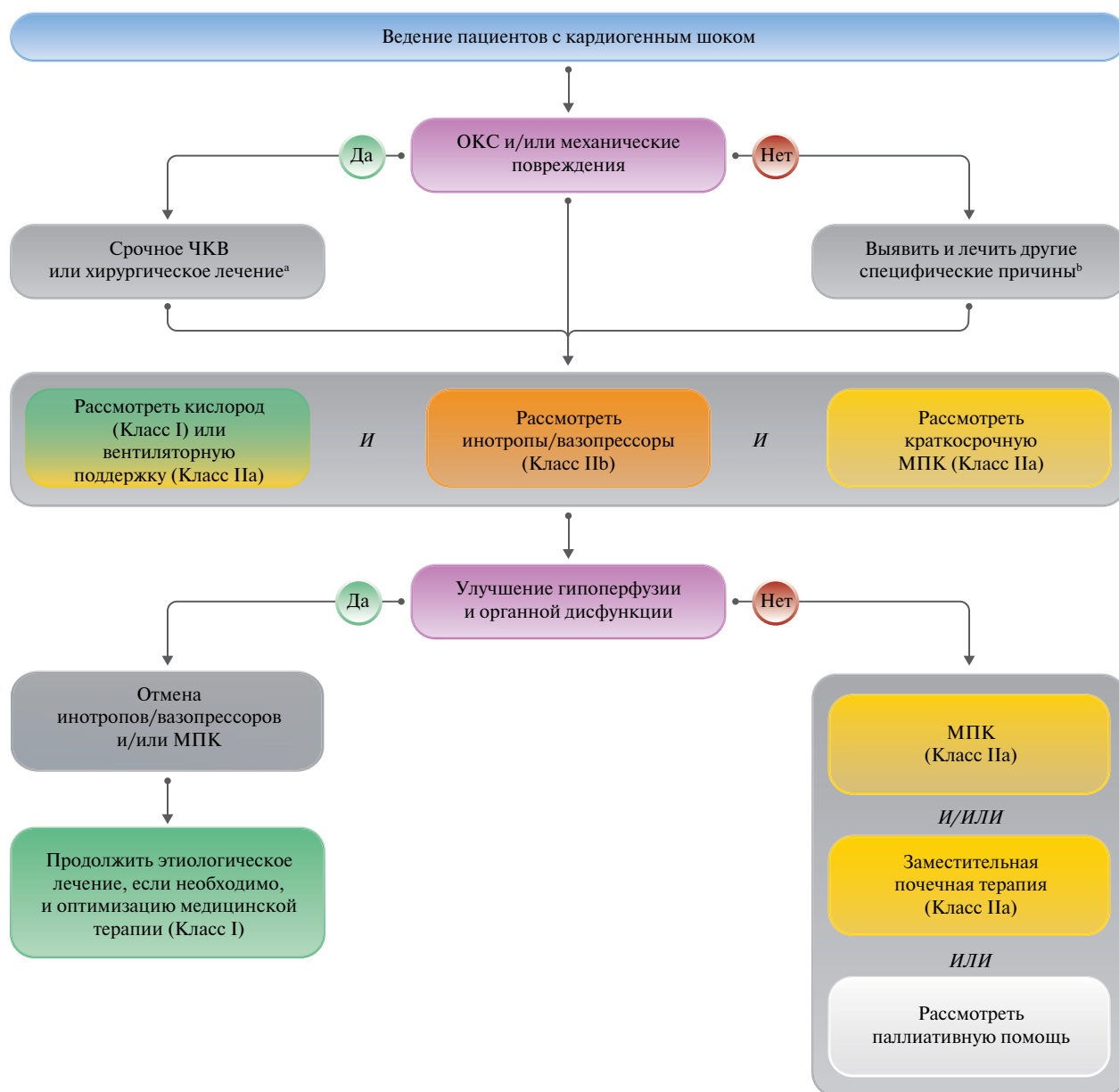


Рис. 10. Лечение кардиогенного шока.

Примечание: ^а — ЧКВ при ОКС, перикардиоцентез при тампонаде, операция на митральном клапане при разрыве папиллярной мышцы. В случае разрыва межжелудочковой перегородки следует рассматривать МПК как "мост" к трансплантации, ^б — другие причины включают острую клапанную недостаточность, тромбоэмболию легочной артерии, инфекцию, острый миокардит, аритмию (см. рис. 12).

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, ОКС — острый коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

включающему угрожающее жизни состояние тканевой гипоперфузии, которое может привести к множественной СН, органной недостаточности и смерти [450-452]. Сердечный инсульт, вызывающий серьезное нарушение сердечной деятельности, может быть острым в результате острой потери ткани миокарда (острый ИМ, миокардит) или может прогрессировать, как это наблюдается у пациентов с хронической декомпенсацией СН, у которых может наблюдаться снижение стабильности заболевания в результате есте-

ственного прогрессирования прогрессирующей СН и/или специфических провоцирующих факторов [426].

Диагноз кардиогенного шока требует наличия клинических признаков гипоперфузии, таких как холодный пот конечностей, олигурия, спутанность сознания, головокружение и слабый пульс. Кроме того, присутствуют биохимические проявления гипоперфузии, повышенный уровень креатинина в сыворотке, метаболический ацидоз и повышенный уровень лактата в сыворотке, которые отражают тканевую ги-

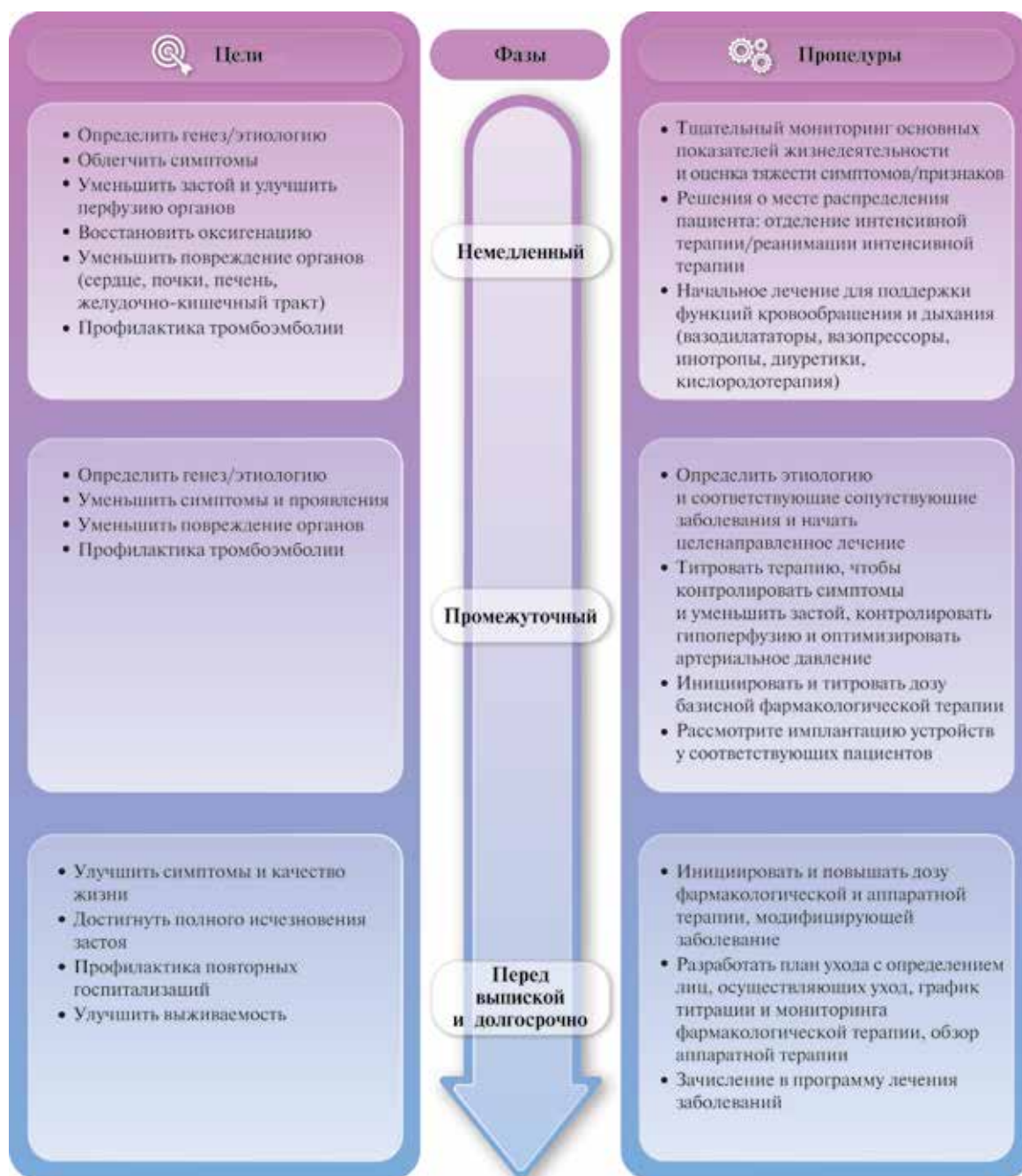


Рис. 11. Этапы ведения больных с острой СН.

поксию и изменения клеточного метаболизма, приводящие к дисфункции органов [437, 453]. Следует отметить, что гипоперфузия не всегда сопровождается гипотонией, поскольку АД может сохраняться за счет компенсаторной вазоконстрикции (с/без вазопрессорных агентов), хотя и за счет нарушения тканевой перфузии и оксигенации [426, 427, 450, 454].

Лечение кардиогенного шока следует начинать как можно раньше. Раннее выявление и лечение основной причины, сопровождающееся гемодинамической

стабилизацией и лечением органной дисфункции, являются ключевыми компонентами ее лечения (рис. 10; Дополнительные материалы, Раздел 11.1, рис. 2).

11.3. Лечение

11.3.1. Основные аспекты

Ведение можно разделить на три этапа (догоспитальный, внутрибольничный и до выписки), преследующих разные цели и требующих разных подходов (рис. 11).

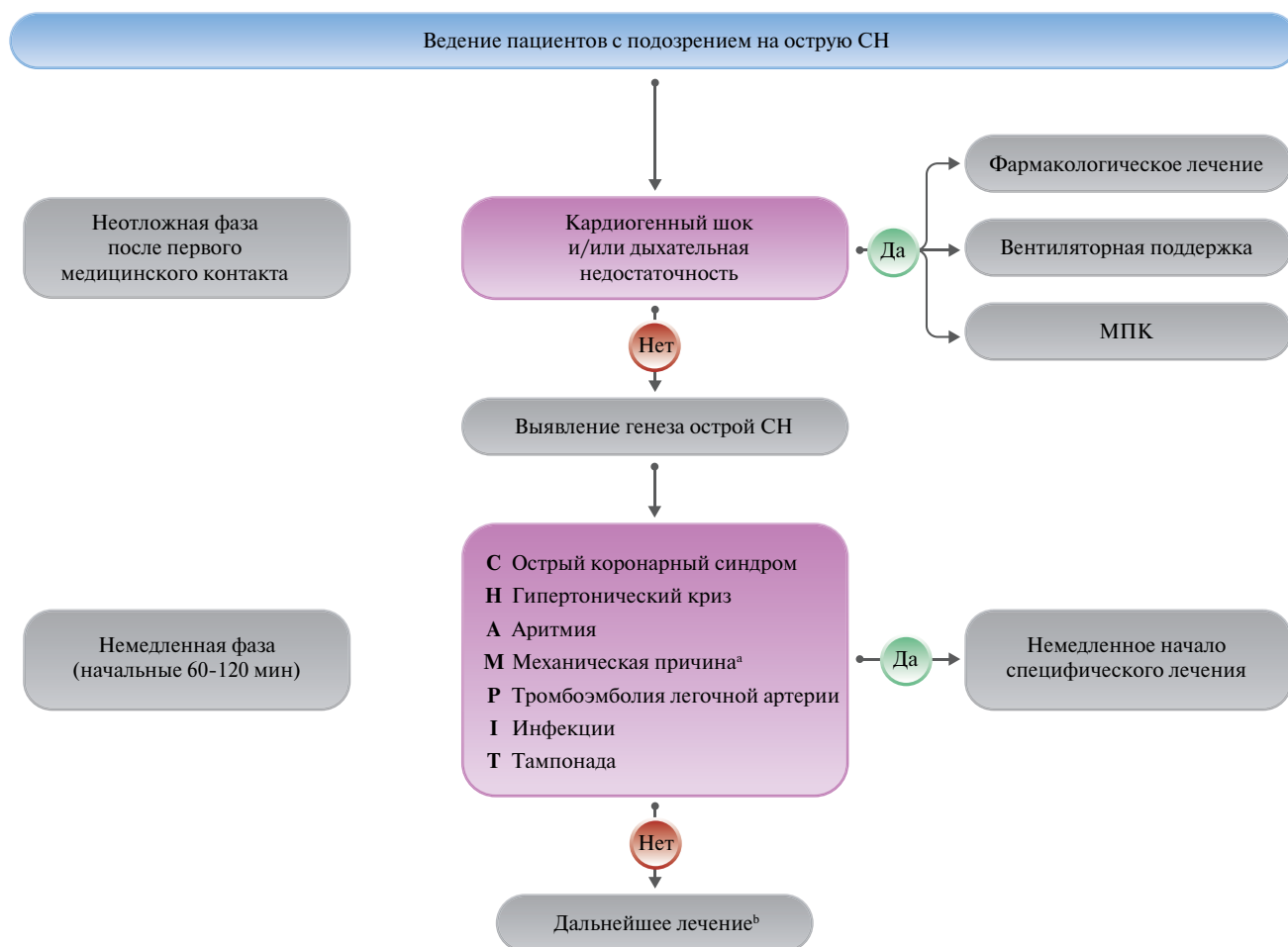


Рис. 12. Начальное лечение острой СН.

Примечание: ^а — острая механическая причина: разрыв миокарда, осложняющий острый коронарный синдром (свободный разрыв стенки, дефект межжелудочковой перегородки, острая митральная регургитация), травма грудной клетки или вмешательство на сердце, острая несостоятельность нативного или протезированного клапана вследствие эндокардита, расслоения аорты или тромбоза, ^б — см. рис. 7-10 для конкретных видов лечения в зависимости от различных клинических проявлений.

Сокращения: МПК — механическая поддержка кровообращения, СН — сердечная недостаточность.

Догоспитальный этап

На догоспитальном этапе пациенты с ОСН должны получать пользу от неинвазивного мониторинга, включая пульсоксиметрию, АД, ЧСС, частоту дыхания и непрерывную ЭКГ, проводимую в течение нескольких минут после контакта с пациентом и, по возможности, в машине скорой помощи [305]. Кислородную терапию следует назначать на основании клинической оценки, за исключением случаев, когда насыщение кислородом составляет <90%, и в этом случае его следует вводить. У пациентов с респираторным дистресс-синдромом, частотой дыхания >25 вдохов/мин, сатурацией кислорода (SpO₂) <90% следует начать неинвазивную вентиляцию легких [444, 448]. Хотя терапевтические инструменты могут быть доступны на догоспитальном этапе, в РКИ еще предстоит доказать, повлияет ли более эффективная догоспитальная помощь на кли-

нический исход [455]. Кроме того, предварительно пациенты направляются в наиболее подходящие медицинские учреждения [455, 456].

Внутрибольничный этап

Диагностическое обследование и соответствующее фармакологическое и немедикаментозное лечение должны быть начаты своевременно и параллельно (рис. 12). Пациенты с ОСН сортируются на соответствующий уровень помощи в зависимости от степени гемодинамической нестабильности и тяжести критического состояния. Решения о размещении являются важными компонентами начальной фазы ведения больного (см. Дополнительные материалы, Раздел 11.2, табл. 17-19).

Тип и интенсивность внутрибольничного мониторинга зависят от клинической тяжести, условий оказания помощи и стационарного течения (Дополнительные материалы, Раздел 11.3).

Поскольку ОСН является гетерогенным заболеванием, лечение может различаться в зависимости от основных клинических проявлений. Лечение начинается с поиска специфических причин ОСН [1, 305, 430]. К ним относятся ОКС, неотложная гипертензия, быстрые аритмии или тяжелая брадикардия/нарушение проводимости, острые механические причины, такие как острая недостаточность клапана или острая легочная недостаточность (СНАРПТ) (рис. 12). После исключения этих состояний, которые необходимо срочно лечить/корректировать, лечение ОСН различается в зависимости от клинических проявлений (рис. 7-10).

Фаза перед выпиской из стационара

Подробная информация об этом этапе представлена в Разделе 11.3.11.

11.3.2. Оксигенотерапия и/или вентиляция легких

При ОСН кислород не следует рутинно использовать у пациентов без гипоксемии, т.к. он вызывает вазоконстрикцию и снижение сердечного выброса [457]. Пациентам с ОСН и $SpO_2 < 90\%$ или $PaO_2 < 60$ мм рт.ст. рекомендуется оксигенотерапия для коррекции гипоксемии. При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) гипероксигенация может усилить несоответствие вентиляции и перфузии, подавить вентиляцию и привести к гиперкапнии. Во время оксигенотерапии следует контролировать кислотно-щелочной баланс и SpO_2 .

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением, либо постоянное положительное давление в дыхательных путях, либо поддержка давлением, улучшает дыхательную недостаточность, повышает оксигенацию и рН, снижает $PaCO_2$ и работу дыхания. Несмотря на то, что крупное РКИ дало нейтральные результаты, метаанализы предполагают, что это может улучшить одышку и снизить потребность в интубации и смертность по сравнению с традиционной кислородной терапией [1, 458, 459]. Неинвазивная вентиляция с положительным давлением должна быть начата как можно скорее у пациентов с респираторным дистресс-синдромом (частота дыхания > 25 вдохов/мин, $SpO_2 < 90\%$) для улучшения газообмена и снижения частоты эндотрахеальной интубации [448, 459]. Фракция вдыхаемого кислорода должна быть увеличена до 100%, если необходимо, в зависимости от уровня насыщения кислородом.

АД следует регулярно контролировать во время неинвазивной вентиляции с положительным давлением. Увеличение внутригрудного давления при неинвазивной вентиляции с положительным давлением уменьшает венозный возврат и преднагрузку ПЖ и ЛЖ. Она также может снижать сердечный выброс и АД, поэтому ее следует применять с осторож-

ностью у пациентов со сниженным резервом преднагрузки и артериальной гипотензией. Повышение легочного сосудистого сопротивления и постнагрузки ПЖ также может ухудшить дисфункцию ПЖ [448].

Интубация рекомендуется при прогрессирующей дыхательной недостаточности, несмотря на подачу кислорода или неинвазивную вентиляцию легких (Дополнительные материалы, табл. 20) [448].

11.3.3. Диуретики

Внутривенные диуретики являются краеугольным камнем лечения ОСН. Они увеличивают почечную экскрецию соли и воды и показаны для лечения перегрузки жидкостью и застоя у подавляющего большинства пациентов с ОСН.

Петлевые диуретики широко используются из-за их быстрого начала действия и эффективности. Данные, определяющие их оптимальную дозировку, время и способ введения, ограничены. В исследовании DOSE не было продемонстрировано различий в первичных результатах общей оценки симптомов у пациентов при применении схемы с высокими дозами по сравнению с схемой с низкими дозами. Однако наблюдалось более выраженное купирование одышки, изменение веса и потери жидкости (без прогностической роли повышения уровня креатинина в сыворотке) при применении более высоких доз [460-462]. Высокие дозы диуретиков могут вызывать большую нейрогормональную активацию и нарушения электролитного баланса и часто связаны с более плохими исходами, хотя эти ретроспективные анализы не могут доказать причинно-следственную связь [463-466]. Основываясь на этих наблюдениях, может быть целесообразным при начале в/в лечения диуретиками использовать низкие дозы, оценивать диуретический ответ и увеличивать дозу, когда этого недостаточно.

Лечение диуретиками следует начинать с первоначальной в/в дозы фуросемида или эквивалентной дозы буметанида или торасемида, соответствующей 1-2-кратной суточной пероральной дозе, принимаемой пациентом перед госпитализацией. Если пациент не принимал пероральные диуретики, начальная доза 20-40 мг фуросемида или болюсная доза 10-20 мг торасемида в/в может быть использована [145, 467]. Фуросемид можно вводить в виде 2-3 ежедневных болюсов или в виде непрерывной инфузии. Ежедневные однократные болюсные введения не рекомендуются из-за возможности задержки натрия после введения дозы [145, 461]. При непрерывной инфузии нагрузочная доза может быть использована для более раннего достижения равновесного состояния. Диуретическая реакция должна оцениваться вскоре после начала терапии диуретиками и может быть оценена путем проведения точечного измерения содержания натрия в моче через

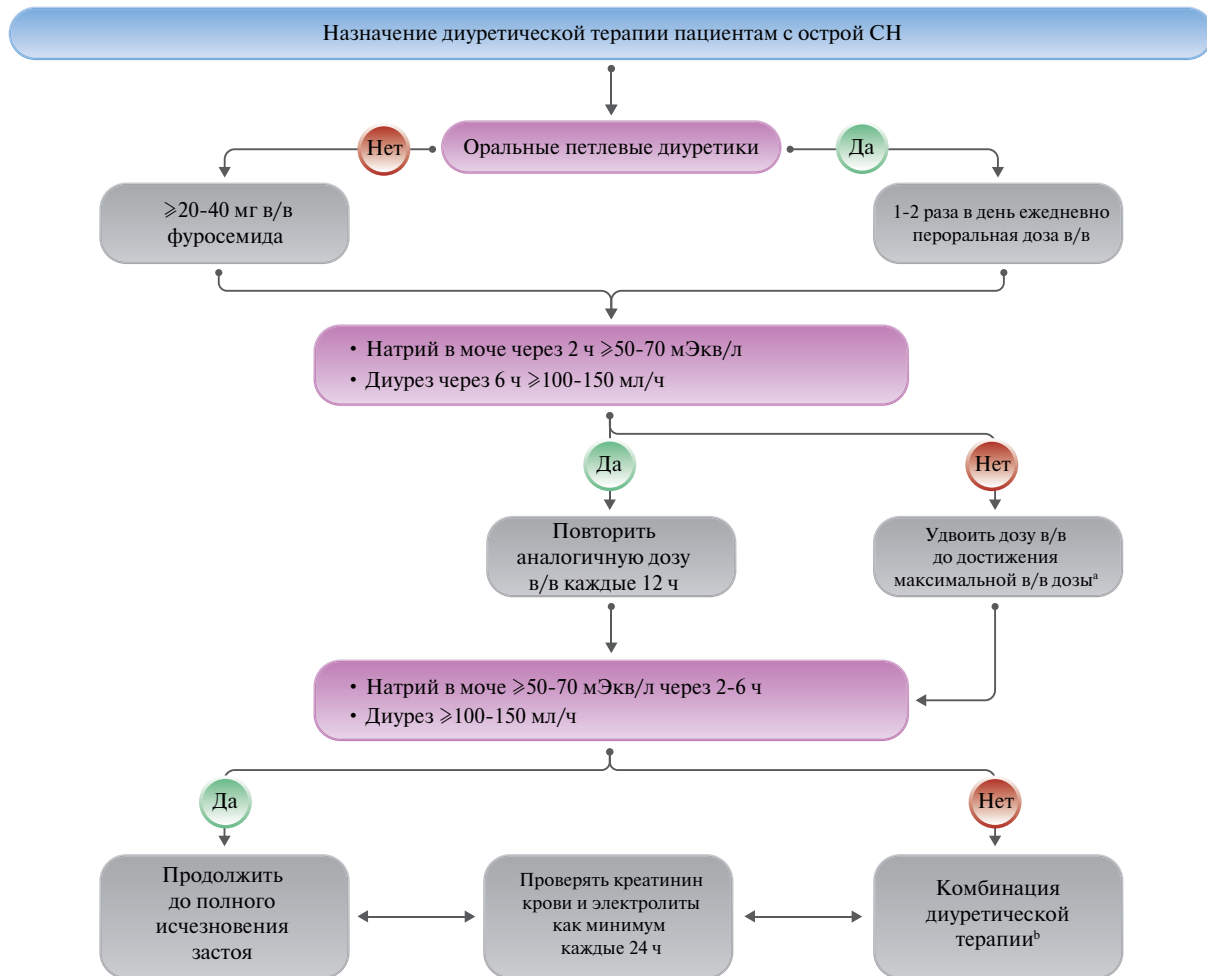


Рис. 13. Диуретическая терапия (фуросемид) при острой СН.

Примечание: ^а — максимальной суточной дозой для в/в петлевых диуретиков обычно считают фуросемид 400-600 мг, хотя у пациентов с тяжелым нарушением функции почек можно рассмотреть дозу до 1000 мг, ^б — комбинированная терапия — это добавление к петлевому диуретику диуретика с другим местом действия, например, тиазиды или метолазон, или ацетазоламида. Изменено с [145].

Сокращения: в/в — внутривенно, СН — сердечная недостаточность.

2 или 6 ч и/или путем измерения почасового диуреза. Удовлетворительный диуретический ответ может быть определен как содержание натрия в моче $>50-70$ мЭкв/л через 2 ч и/или по диурезу $>100-150$ мл/ч в течение первых 6 ч [145, 468]. При недостаточном диуретическом ответе дозу петлевого диуретика можно удвоить с последующей оценкой диуретической реакции [145]. Если диуретическая реакция остается неадекватной, т.е. диурез <100 мл/ч, несмотря на удвоение дозы петлевого диуретика, можно рассмотреть возможность одновременного применения других диуретиков, действующих на другие участки, а именно тиазидов, метолазона или ацетазоламида. Однако эта комбинация требует тщательного мониторинга электролитов сыворотки и функции почек (рис. 13) [145, 469, 470]. Эта стратегия, основанная на ранней и частой оценке диуретического ответа, позволяет начинать лечение с относительно низких

доз петлевых диуретиков с частой коррекцией дозы, может с меньшей вероятностью вызывать обезвоживание и повышение уровня креатинина в сыворотке. Дозу петлевого диуретика следует постепенно снижать при достижении значительного отрицательного баланса жидкости. Однако следует отметить, что на сегодняшний день этот алгоритм полностью основан на мнении экспертов [145, 461].

Переход на пероральное лечение следует начинать, когда клиническое состояние пациента стабилизируется. После устранения застоя рекомендуется продолжать прием пероральных петлевых диуретиков в самой низкой возможной дозе, чтобы избежать застоя [463, 471]. Необходимо также избегать выписки пациентов из больницы с персистирующим застоем, т.к. это является основным предиктором увеличения числа смертей и повторных госпитализаций [462, 472]. Следовательно, следует позаботиться о том, что-

бы добиться адекватного уменьшения/исчезновения застоя и установить соответствующую долгосрочную дозу диуретиков перед выпиской [427, 473].

11.3.4. Вазодилататоры

В/в вазодилататоры, а именно нитраты или нитропруссид (Дополнительные материалы, табл. 21), расширяют венозные и артериальные сосуды, что приводит к уменьшению венозного возврата к сердцу, меньшему застою, снижению постнагрузки, увеличению ударного объема и последующему облегчению симптомов. Нитраты действуют главным образом на периферические вены, тогда как нитропруссид является более сбалансированным артериальным и венозным дилататором [474, 475]. Из-за их механизмов в/в действия сосудорасширяющие средства могут быть эффективнее диуретиков у тех больных, у которых острый отек легких обусловлен повышенной постнагрузкой и перераспределением жидкости в легкие при отсутствии или при минимальном накоплении жидкости [427, 476–478]. Тем не менее два недавних РКИ, сравнивающие обычную помощь с ранней интенсивной и устойчивой вазодилатацией, не показали положительного эффекта в/в сосудорасширяющих средств по сравнению с высокими дозами диуретиков [479, 480]. Таким образом, на сегодняшний день нет рекомендаций в пользу режима, основанного на лечении сосудорасширяющими средствами, по сравнению с обычным лечением.

В/в сосудорасширяющие средства могут быть рассмотрены для облегчения симптомов ОСН, когда САД >110 мм рт.ст. Их можно начинать с низких доз и повышать их дозу для достижения клинического улучшения и контроля АД. Нитраты обычно вводят начальным болюсом с последующей непрерывной инфузией. Однако их также можно вводить в виде повторных болюсов. Нитроглицерин можно вводить болюсно по 1–2 мг пациентам с тяжелой гипертензией и острым отеком легких [477]. Следует соблюдать осторожность, чтобы избежать гипотензии из-за чрезмерного снижения преднагрузки и постнагрузки. По этой причине их следует использовать с особой осторожностью у пациентов с ГЛЖ и/или тяжелым аортальным стенозом (АС). Однако благоприятные эффекты были описаны у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ и АС при назначении вазодилататоров при тщательном мониторинге гемодинамических параметров [481].

11.3.5. Инотропы

Инотропы по-прежнему необходимы для лечения пациентов с низким сердечным выбросом и гипотонией (табл. 22). Они должны быть зарезервированы для пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ, низким сердечным выбросом и низким САД (например, <90 мм рт.ст.), что приводит к плохой перфузии

жизненно важных органов. Тем не менее их следует использовать с осторожностью, начиная с низких доз и постепенно повышая их дозу под пристальным контролем [387, 388].

Таблица 22

Инотропы и/или вазопрессоры, используемые для лечения ОСН

Препарат	Скорость инфузии
Добутамин	2–20 мкг/кг/мин (бета+)
Допамин	3–5 мкг/кг/мин; инотропный (бета+) >5 мкг/кг/мин: инотропный (бета+), вазопрессорный (альфа+)
Милринон	0,375–0,75 мкг/кг/мин
Эноксимон	5–20 мкг/кг/мин
Левосимендан	0,1 мкг/кг/мин, которая может быть снижена до 0,05 или увеличена до 0,2 мкг/кг/мин
Норэпинефрин	0,2–1,0 мкг/кг/мин
Эпинефрин	0,05–0,5 мкг/кг/мин

Инотропы, особенно с адренергическими механизмами, могут вызывать синусовую тахикардию, учащение желудочкового ритма у пациентов с ФП, могут вызвать ишемию миокарда и аритмии, а также увеличить смертность [387, 388, 430, 478]. Левосимендан или ингибиторы фосфодиэстеразы типа 3 могут быть предпочтительнее добутамина для пациентов, принимающих ББ, поскольку они действуют через независимые механизмы [482, 483]. Чрезмерная периферическая вазодилатация и гипотензия могут быть основными ограничениями при применении ингибиторов фосфодиэстеразы 3 типа или левосимендана, особенно при введении в высоких дозах и/или при начале болюсной дозы [482, 484].

11.3.6. Вазопрессоры

Вазопрессоры, применяемые для лечения ОСН, представлены в таблице 22.

Среди препаратов с выраженным сосудосуживающим действием на периферические артерии норадреналин может быть предпочтительным у пациентов с тяжелой гипотонией. Цель состоит в том, чтобы увеличить перфузию жизненно важных органов. Однако это происходит за счет увеличения постнагрузки ЛЖ, поэтому комбинация норадреналина и инотропных средств можно рассматривать, особенно у пациентов с прогрессирующей СН и кардиогенным шоком.

Некоторые исследования, хотя и с ограничениями, поддерживают использование норадреналина в качестве первого выбора по сравнению с дофамином или адреналином. Дофамин сравнивали с норэпинефрином в качестве сосудорасширяющего средства первой линии вазопрессорной терапии у пациентов с шоком, и применение было ассоциировано с большим количеством аритмических событий и с большей смерт-

ностью у пациентов с кардиогенным шоком, но не с гиповолемическим или септическим шоком. Хотя в исследование было включено 1679 пациентов, значимость была отмечена только при анализе подгрупп 280 пациентов с кардиогенным шоком и <10% пациентов с ИМ. Поскольку данных о реваскуляризации не было, это ограничивает возможность обобщения результатов [485]. В другом проспективном РКИ эпинефрин сравнивали с норадреналином у пациентов с кардиогенным шоком вследствие острого ИМ [486]. Исследование было прекращено преждевременно из-за более высокой частоты рефрактерных к эпинефрину шоков. Эпинефрин также был связан с более высокой ЧСС и лактоацидозом. Несмотря на ограничения, связанные с относительно небольшим размером выборки, коротким периодом наблюдения и отсутствием данных о максимально достигнутой дозе, исследование предполагает более высокую эффективность и безопасность норадреналина. Эти данные согласуются с метаанализом, включающим 2583 пациента с кардиогенным шоком, показывающим трехкратное увеличение риска смерти при приеме адреналина по сравнению с норадреналином у пациентов с кардиогенным шоком [487]. Однако отсутствие информации о дозе, продолжительности лечения и этиологии делает эти результаты частично исследовательскими.

11.3.7. Опиаты

Опиаты облегчают одышку и тревогу. Их можно использовать в качестве седативных средств во время неинвазивной вентиляции с положительным давлением для улучшения адаптации пациента. Дозозависимые побочные эффекты включают тошноту, артериальную гипотензию, брадикардию и угнетение дыхания. Ретроспективный анализ показывает, что введение морфина связано с большей частотой искусственной вентиляции легких, длительной госпитализацией, более частыми госпитализациями в отделения интенсивной терапии и повышенной смертностью [488-491]. Таким образом, рутинное использование опиатов при ОСН не рекомендуется, хотя их можно рассматривать у отдельных пациентов, особенно в случае сильной/непреодолимой боли или беспокойства или в условиях паллиативного лечения.

Рекомендации по начальному лечению ОСН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Кислородная и респираторная поддержка		
Кислород рекомендуется пациентам с SpO ₂ <90% или PaO ₂ <60 мм рт.ст. для коррекции гипоксемии.	I	C
Интубация рекомендуется при прогрессирующей дыхательной недостаточности, сохраняющейся, несмотря на введение кислорода или неинвазивную вентиляцию легких [448].	I	C

Неинвазивная вентиляция с положительным давлением должна рассматриваться у пациентов с респираторным дистресс-синдромом (частота дыхания >25 вдохов/мин, SpO ₂ <90%) и начинаться как можно раньше, чтобы уменьшить респираторный дистресс и уменьшить частоту механической эндотрахеальной интубации [448].	Ila	B
Диуретики		
Всем пациентам с ОСН, поступившим с признаками/симптомами перегрузки жидкостью, рекомендуется в/в введение петлевых диуретиков для улучшения симптомов [145].	I	C
Комбинацию петлевого диуретика с диуретиком тиазидного типа следует рассматривать у пациентов с резистентными отеками, которые не реагируют на увеличение дозы петлевого диуретика [145].	Ila	B
Вазодилататоры		
У больных с ОСН и САД >110 мм рт.ст. в/в сосудорасширяющие средства можно рассматривать как начальную терапию для улучшения симптомов и уменьшения застойных явлений [475-477, 479, 480].	Ilb	B
Инотропы		
Инотропные препараты могут быть рассмотрены у пациентов с САД <90 мм рт.ст. и признаками гипоперфузии, которые не реагируют на стандартное лечение, включая введение жидкости, для улучшения периферической перфузии и поддержания функции органов-мишеней [387].	Ilb	C
Инотропные препараты не рекомендуются рутинно из соображений безопасности, если только у пациента нет симптоматической гипотензии и признаков гипоперфузии [387, 467, 478].	III	C
Вазопрессоры		
Вазопрессоры, предпочтительно норадреналин, могут быть назначены пациентам с кардиогенным шоком для повышения артериального давления и перфузии жизненно важных органов [485-487].	Ilb	B
Другие лекарства		
Профилактика тромбоземболии (например, НМГ) рекомендуется пациентам, еще не получавшим антикоагулянты и не имеющим противопоказаний к антикоагулянтам, для снижения риска тромбоза глубоких вен и легочной эмболии [494, 495].	I	A
Рутинное использование опиатов не рекомендуется, за исключением отдельных пациентов с сильной/непреодолимой болью или тревогой [488, 489].	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: в/в — внутривенно, ОСН — острая сердечная недостаточность, НМГ — низкомолекулярный гепарин, САД — систолическое артериальное давление, PaO₂ — парциальное давление кислорода, SpO₂ — чрескожное насыщение кислородом.

11.3.8. Дигоксин

Дигоксин следует рассматривать у пациентов с ФП с высокой частотой желудочковых сокращений (>110 уд./мин), несмотря на ББ (см. также Раздел 12.1.1) [151, 492, 493]. Его можно вводить в/в болюсно 0,25-0,5 мг, если он не применялся ранее. Однако у пациентов с сопутствующими заболеваниями (например, ХБП) или другими факторами, влияющими

на метаболизм дигоксина (включая другие лекарственные средства), и/или у пожилых людей может быть трудно теоретически определить поддерживающую дозу, и следует проводить измерения концентрации дигоксина в сыворотке. Дигитоксин является потенциальной альтернативой дигоксину и в настоящее время оценивается в РКИ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03783429) [158].

11.3.9. Профилактика тромбоэмболии

Рекомендуется профилактика тромбоэмболии гепарином (например, низкомолекулярным гепарином) или другим антикоагулянтом, если это не противопоказано или в этом нет необходимости (из-за существующего лечения пероральными антикоагулянтами) [494, 495].

11.3.10. Кратковременная МПК

У пациентов с кардиогенным шоком может потребоваться кратковременная МПК для увеличения сердечного выброса и поддержания перфузии органов-мишеней. Кратковременно МПК может использоваться как "мост" к восстановлению, "мост" к решению или "мост" к мосту [450-452]. Начальные улучшения сердечного выброса, АД и артериального лактата могут быть уравновешены значительными осложнениями. Доказательства высокого качества в отношении исходов остаются недостаточными. Таким образом, выборочное использование МПК у пациентов с кардиогенным шоком не поддерживается, и им требуется специализированная междисциплинарная экспертиза для имплантации и лечения, аналогичная той, которая описана для передовых центров СН (Дополнительные материалы, Раздел 11.4, табл. 22, см. также Раздел 10.2.2) [376, 496]. Недавние исследования показывают, что "стандартизированный командный подход" с использованием предопределенных алгоритмов для ранней имплантации МПК в сочетании с тщательным мониторингом (инвазивная гемодинамика, лактат, маркеры повреждения органов-мишеней) может потенциально привести к улучшению выживаемости [497-499].

Внутриаортальная баллонная контрпульсация (ВАБК) при кардиогенном шоке II (IABP-SHOCK-II) не показала разницы в 30-дневном, а также в долгосрочной перспективе, также как и в смертности между ВАБК и ОМТ у больных с кардиогенным шоком после острого ИМ, перенесших раннюю реваскуляризацию [500-502].

Согласно этим результатам, ВАБК обычно не рекомендуется при кардиогенном шоке после ИМ. Тем не менее ее все же можно рассматривать при кардиогенном шоке, особенно если он не связан с ОКС и рефрактерен к МТ, как "мост" к решению, "мост" к восстановлению или "мост" к мосту.

Другие краткосрочные МПК сравнивались с ВАБК в небольших РКИ и анализах сопоставления склонности с неубедительными результатами [503-507]. Аналогичным образом отсутствуют РКИ, сравнивающие экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) с ВАБК или МТ. Метаанализ, включающий только наблюдательные исследования, показал благоприятные исходы у пациентов с кардиогенным шоком или остановкой сердца, получавших вено-артериальную-ЭКМО, по сравнению с контрольной группой [508]. Вено-артериальная-ЭКМО также может рассматриваться при фульминантном миокардите и других состояниях, вызывающих тяжелый кардиогенный шок [509]. В зависимости от тяжести дисфункции миокарда и/или сопутствующей митральной или аортальной недостаточности, вено-артериальная-ЭКМО может увеличить постнагрузку ЛЖ с увеличением конечного диастолического давления в ЛЖ и застойных явлений в легких.

В этих случаях разгрузка ЛЖ является обязательной и может быть достигнута с помощью трансептального/вентрикулярного верхушечного клапана или добавления разгрузочного устройства, такого как устройство Impella [510, 511].

Рекомендации по применению кратковременной МПК у больных с кардиогенным шоком

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Краткосрочные МПК следует рассматривать у больных с кардиогенным шоком как "мост" к восстановлению, "мост" к решению, "мост" к мосту. Дополнительные показания включают лечение причины кардиогенного шока, длительную МПК или ТС.	Ia	C
ВАБК можно рассматривать у пациентов с кардиогенным шоком как "мост" к восстановлению, "мост" к решению, "мост" к мосту, включая лечение причины кардиогенного шока (т.е. механического осложнения острого ИМ) или длительную МПК или ТС [450].	Ib	C
ВАБК обычно не рекомендуется при кардиогенном шоке после ИМ [500-502].	III	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, ИМ — инфаркт миокарда, МПК — механическая поддержка кровообращения, ТС — трансплантация сердца.

11.3.11. Критерии выписки из стационара и последующего наблюдения пациентов

Значительная часть пациентов с ОСН выписывается с минимальной потерей веса или без нее и, что более важно, с персистирующим застоем [427, 472]. Стойкий застой до выписки связан с более высоким риском повторной госпитализации и смертности [426, 472]. Таким образом, лечение, включая дозу

диуретиков, должно быть оптимизировано для того, чтобы у пациента не было застоя.

Пациентам, госпитализированным с ОДСН, следует продолжать пероральную ОМТ, за исключением возможного снижения дозы или отмены препарата при гемодинамической нестабильности (симптоматическая гипотензия), тяжелом нарушении функции почек или гиперкалиемии. После стабилизации гемодинамики, достигнутой с помощью в/в терапии, лечение должно быть оптимизировано до выписки [467]. Оптимизация лечения преследует три основные цели. Во-первых, чтобы избавиться от застоя. Во-вторых, лечение сопутствующих заболеваний, таких как дефицит железа, что влияет на исход после выписки [512]. В-третьих, начать или возобновить пероральную ОМТ с положительным влиянием на исход. Дозы можно повышать перед выпиской и/или в ранний период после выписки.

Исследования показали, что такая оптимизация МТ связана с более низким риском 30-дневной повторной госпитализации, хотя проспективные РКИ до настоящего времени не проводились [103, 467, 513]. Ретроспективный анализ показывает, что прекращение или снижение дозы ББ во время госпитализации по поводу ОСН ассоциировано с худшими исходами [514]. Инициация АРНИ у недавно госпитализированных стабильных пациентов с СНнФВ, включая тех, кто ранее не получал иАПФ/БРА, безопасна и может быть рассмотрена в этих условиях [106, 107]. Безопасность и лучшие результаты также были недавно показаны в проспективном РКИ сотаглифлозина у пациентов с СД, госпитализированных по поводу СН, независимо от их ФВ ЛЖ [136].

Рекомендуется провести один контрольный визит в течение 1-2 нед. после выписки [515, 516]. Компоненты этого контрольного визита должны включать мониторинг признаков и симптомов СН, оценку диуреза, АД, ЧСС и лабораторные измерения, включая почечную функцию, электролиты и, возможно, НП. Статус железа и функцию печени также следует оценивать, если это не было сделано перед выпиской. На основании клинической оценки и лабораторных исследований следует провести дальнейшую оптимизацию и/или начало лечения, модифицирующего течение СНнФВ. Ретроспективные исследования показывают, что такой подход связан с более низкой частотой повторных госпитализаций через 30 дней, хотя проспективные РКИ до настоящего времени не проводились [513, 516-518].

12. Сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

12.1. Нарушения ритма и проводимости

12.1.1. Фибрилляция предсердий

ФП и СН часто сочетаются [519, 520]. Они могут вызывать или усугублять друг друга посредством та-

ких механизмов, как структурное ремоделирование сердца, активация нейрогормональных систем и связанное с ЧСС нарушение ЛЖ [519-523]. Доля пациентов с СН, у которых развивается ФП, увеличивается с возрастом и СН. Когда ФП вызывает СН, клиническое течение кажется более благоприятным, чем при других причинах СН (так называемая тахикардиомиопатия) [524]. Напротив, развитие ФП у пациентов с ХСН связано с худшим прогнозом, включая инсульт и повышенную смертность [525, 526].

Тактика ведения пациентов с сочетанной СН и ФП представлена на рисунке 14 [7, 521].

Она включает:

1. Выявление и лечение возможных причин или триггеров ФП.
2. Управление СН.
3. Профилактика эмболических событий.
4. Контроль скорости.
5. Контроль ритма.

Рекомендации по наблюдению за пациентами, госпитализированными по поводу острой СН, до выписки и в ранние сроки после выписки

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется тщательно обследовать пациентов, госпитализированных по поводу СН, чтобы исключить стойкие признаки застойных явлений перед выпиской и оптимизировать пероральное лечение [427, 472].	I	C
Перед выпиской рекомендуется проводить научно-обоснованное пероральное лечение [103, 513].	I	C
Рекомендуется раннее повторное посещение через 1-2 нед. после выписки для оценки признаков застойных явлений, переносимости лекарств и начала и/или усиления терапии, основанной на доказательствах [517, 518].	I	C
При дефиците железа, определяемом сывороточным ферритином <100 нг/мл и сывороточным ферритином 100-299 нг/мл с TSAT <20%, следует рассмотреть внутривенное введение карбоксимальтозы железа для улучшения симптомов и сокращения повторных госпитализаций [512].	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, TSAT — насыщение трансферрина.

Выявление триггеров и лечение СН

Потенциальные причины или провоцирующие факторы, такие как гипертиреоз, электролитные нарушения, неконтролируемая гипертензия, порок митрального клапана (МК) и инфекция, должны быть идентифицированы и устранены.

При ухудшении застоя вследствие ФП следует принимать диуретики. Облегчение застоя может снизить симпатическую активность и частоту сокращений желудочков и увеличить вероятность спон-

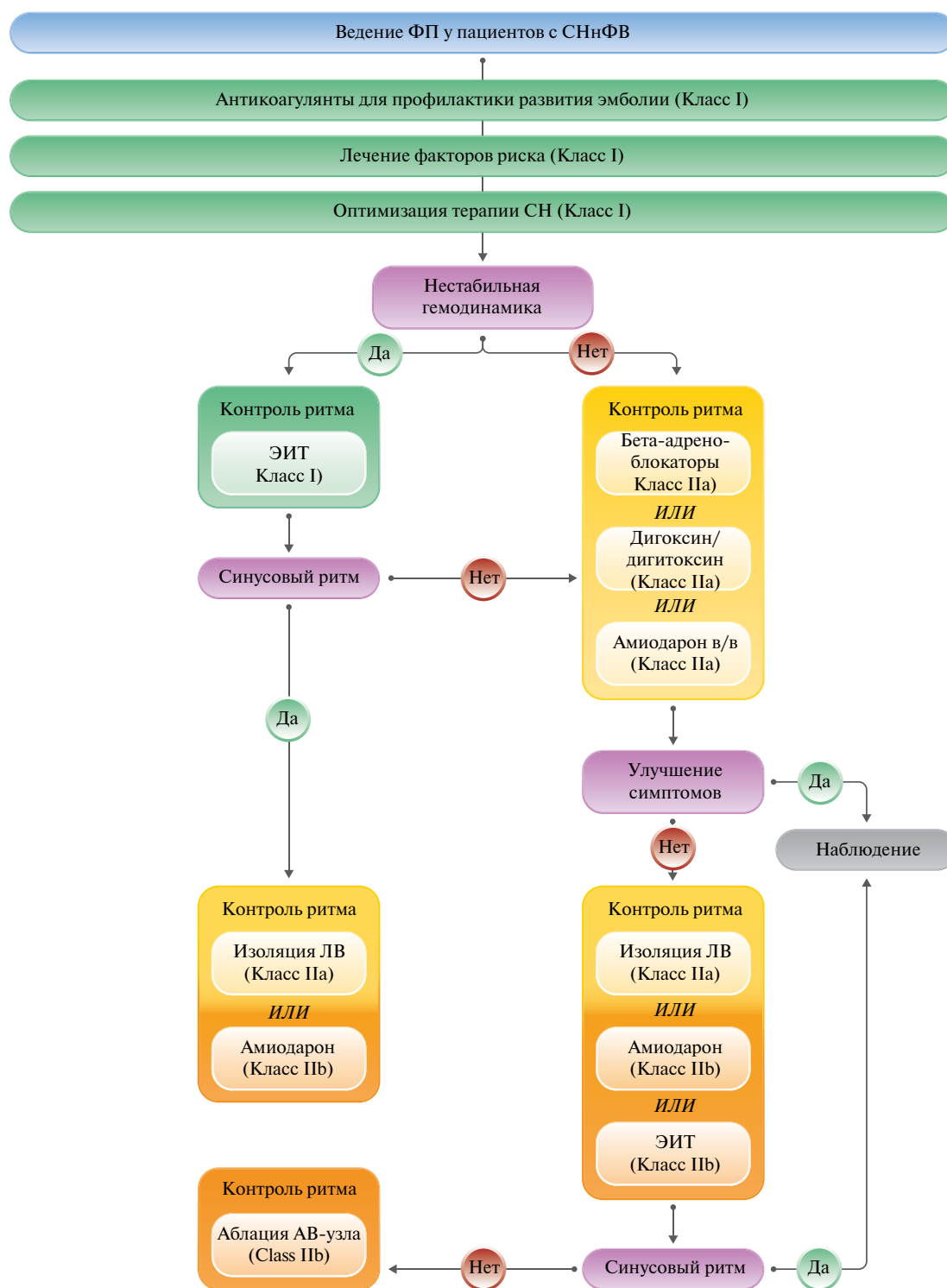


Рис. 14. Лечение ФП у пациентов с СН.

Примечание: цветовой код для классов рекомендаций: зеленый для класса рекомендаций I; желтый для класса рекомендаций IIa; оранжевый для класса рекомендаций IIb; красный для класса рекомендаций III (дополнительную информацию о классах рекомендаций см. в табл. 1).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, в/в — внутривенно, ЛВ — легочная вена, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ЭИТ — электроимпульсная терапия.

танного возврата к СР. Наличие ФП может уменьшить или свести на нет прогностические преимущества ББ и сделать ивабрадин неэффективным [12,

125]. Некоторые методы лечения СН немного снижают риск развития ФП, включая иАПФ, и, вероятно, СРТ [7, 527].

Профилактика эмболических событий

Если не противопоказано, у всех пациентов с СН и пароксизмальной, персистирующей или постоянной ФП предпочтительны пероральные антикоагулянты прямого действия для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП и без тяжелого митрального стеноза и/или механических протезов клапанов, т.к. они имеют аналогичную эффективность с антагонистами витамина К (АВК), но меньший риск внутричерепного кровоизлияния [528].

Закрытие ушка ЛП может рассматриваться у пациентов с СН и ФП, у которых есть противопоказания к пероральным антикоагулянтам, хотя данные РКИ не включали пациентов с противопоказаниями к пероральным антикоагулянтам [529, 530].

Контроль ЧСС

Данные относительно контроля ЧСС не являются окончательными для пациентов с ФП и СН. Стратегию мягкого контроля ЧСС, определяемую ЧСС в покое <110 уд./мин, сравнивали со стратегией строгого контроля ЧСС, определяемой ЧСС <80 уд./мин в покое и <110 уд./мин во время умеренных тренировок, в RACE II и в объединенном анализе RACE и AFFIRM [152, 531]. Исследования не выявили различий в результатах между двумя стратегиями. Однако только 10% пациентов в RACE II и 17% пациентов в объединенном анализе имели в анамнезе госпитализацию по поводу СН или II-III ФК по NYHA, соответственно [152, 531]. Более высокая ЧСС связана с худшими результатами в наблюдательных исследованиях [532, 533]. Таким образом, мягкий контроль ЧСС является приемлемым начальным подходом, однако лечение направлено на более низкую ЧСС в случае стойких симптомов или сердечной дисфункции, вероятно связанной с тахикардией (например, КМП, вызванная тахикардией) [7, 534].

ББ можно использовать для контроля ЧСС у пациентов с СНнФВ или СНунФВ из-за их установленной безопасности у этих пациентов (см. Раздел 5.3.2) [7, 534, 535]. Дигоксин или дигитоксин можно рассматривать, когда ЧСС остается высокой, несмотря на ББ, или когда ББ противопоказаны или не переносятся [151, 493, 536]. Таким образом, их также можно рассматривать как альтернативу ББ. Для пациентов с IV ФК по NYHA и/или гемодинамической нестабильностью в/в введение амиодарона может быть рассмотрено для снижения частоты сокращений желудочков [537]. В отношении СНсФВ недостаточно доказательств, демонстрирующих эффективность какого-либо препарата. В исследовании RATE-AF дигоксин сравнивался с биспрололом у пациентов с персистирующей ФП и симптомами на уровне II-IV ФК по NYHA. По сравнению с биспрололом, дигоксин оказывал такое же влияние на КЖ через 6 мес. (первичная конечная точка) и лучший эффект на ФК EHRA и NYHA [536].

Только у 19% пациентов ФВ ЛЖ была $<50\%$, так что большинство пациентов можно считать имеющими СНунФВ или СНсФВ [536].

Абляцию АВ-узла можно рассматривать у пациентов с плохим контролем желудочкового ритма, несмотря на МТ, не подходящее для контроля ритма с помощью катетерной абляции, или у пациентов с бивентрикулярной стимуляцией [7, 538-540].

Контроль ритма

Срочная электрическая кардиоверсия рекомендуется в условиях острого ухудшения СН у пациентов с учащенным желудочковым ритмом и гемодинамической нестабильностью после рассмотрения риска тромбоэмболии. Кардиоверсию также следует рассматривать для улучшения симптомов у пациентов с персистирующей и симптоматической ФП, несмотря на оптимальное фармакологическое лечение. У пациентов, не получающих хроническую терапию пероральными антикоагулянтами, и с началом ФП >48 ч, перед кардиоверсией необходимо как минимум 3 нед. терапевтической антикоагулянтной терапии или чреспищеводной ЭхоКГ [7]. Когда предпочтительна фармакологическая кардиоверсия, антиаритмические препараты (т.е. пропафенон, флекаинид, дронедазон) связаны с худшими исходами при СНнФВ [186, 534, 541-544]. Амиодарон может помочь поддерживать СР у пациентов с СН после кардиоверсии [545, 546].

Исследования, включающие пациентов с СН и сравнивающие стратегии контроля ЧСС и контроля ритма с последними, основанными на антиаритмических препаратах, не показали каких-либо преимуществ одной стратегии по сравнению с другими [547-550]. Совсем недавно исследование EAST-AFNET 4, в которое были включены пациенты с ранней ФП, 28,6% с СН, было остановлено на ранней стадии после медианы наблюдения 5,1 года из-за более низкой частоты первичного исхода смерти, инсульта или госпитализации по поводу ухудшения СН или ОКС у пациентов, которым был назначен ранний контроль ритма, по сравнению с теми, которым был назначен обычный уход [551]. Однако пациенты, назначенные на стратегию контроля ритма, имели более тщательное наблюдение, что могло повлиять на их лучший исход. Катетерная абляция проводилась у меньшинства пациентов в группе контроля ритма (19,4%) [551].

Катетерная абляция ЛП сравнивалась с МТ, стратегией контроля частоты или ритма у 363 пациентов с персистирующей или пароксизмальной ФП, ФВ ЛЖ $<35\%$ и имплантированным устройством (ИКД или СРТ-Д), включенных в исследование CASTLE-AF [552]. Первичная конечная точка смерти от всех причин или госпитализаций по поводу СН произошла у меньшего количества пациентов в группе абляции по сравнению с группой МТ, 51 пациент (28,5%)

vs 82 (44,6%) (отношение рисков (ОР) 0,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43-0,87; $P=0,007$). Также другие конечные точки, смерть от всех причин или смерть от ССЗ или ухудшение СН, были снижены из-за катетерной абляции [552]. Это исследование предполагает, что катетерная абляция может улучшить прогноз у пациентов с СНнФВ. Тем не менее в него была включена тщательно отобранная популяция, 363 из 3013 пациентов, которые не были ослеплены, имели перекресты между двумя стратегиями лечения и число наблюдаемых событий было низким: 24 (13,4%) vs 46 (25,0%) смертей от всех причин и 37 (20,7%) vs 66 (35,9%) госпитализаций по поводу СН в группе абляции и группе МТ, соответственно [552].

Исследование SABANA было открытым многоцентровым РКИ, инициированным исследователями, в котором приняли участие 2204 пациента с симптоматической ФП. В исследовании не удалось показать преимущества стратегии абляции ФП по сравнению с медицинской помощью в отношении первичной комбинированной конечной точки — смерти, инвалидизации, инсульта, серьезного кровотечения или остановки сердца в общей популяции [553]. При анализе 778 пациентов (35%) с симптомами >II ФК по NYHA, первичный исход возник у 34 пациентов (9,0%) в группе катетерной абляции по сравнению с 49 (12,3%) в группе МТ (ОР 0,64; 95% ДИ 0,41-0,99) [554]. Однако и в этом исследовании количество событий было небольшим, и СН определялась только на основании симптомов, у 73% пациентов, при этом в 79% случаев ФВ ЛЖ >50%, 11,7% — 40-49%, соответственно [554]. Как CASTLE-AF, так и SABANA продемонстрировали весьма значительный эффект катетерной абляции на симптомы пациентов [552-554].

В два других проспективных исследования были включены пациенты с СНнФВ и персистирующей ФП, которые были рандомизированы для катетерной абляции или МТ в одном исследовании (исследование AMICA, $n=140$) для катетерной абляции или амиодарона в другом (исследование ААТАС, $n=203$) [555, 556]. В первом исследовании не было выявлено каких-либо различий в повышении ФВ ЛЖ между двумя группами [555]. Второе испытание показало преимущество катетерной абляции в отношении рецидивов ФП, первичной конечной точки, а также снижение числа незапланированных госпитализаций и смертности [556]. В отличие от исследования AMICA [555], но в соответствии с CASTLE-AF [552], ААТАС также продемонстрировал преимущество катетерной абляции в отношении ФВ ЛЖ [556].

В заключении, недостаточно доказательств в пользу стратегии контроля ритма с помощью антиаритмических препаратов по сравнению с контролем ЧСС у пациентов с СН и ФП [547-551]. Тогда как результаты по летальности и госпитализации были

получены при относительно небольшом числе событий, не позволяющих сделать окончательные выводы [152, 548-550, 552-554, 557].

Рекомендации по лечению ФП у больных с СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антикоагулянты		
Длительное лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется всем пациентам с ФП, СН и баллом CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 у мужчин или ≥3 у женщин [7].	I	A
НОАК рекомендуются вместо АВК у пациентов с СН, за исключением пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом или механическими протезами клапанов сердца [528, 558].	I	A
Для профилактики инсульта у пациентов с ФП с оценкой CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл у мужчин или 2 балла у женщин следует рассмотреть возможность длительного лечения пероральными антикоагулянтами [7, 559].	IIa	B
Контроль ЧСС		
ББ следует рассматривать для краткосрочного и долгосрочного контроля ЧСС у пациентов с СН и ФП [535].	IIa	B
Применение дигоксина следует рассматривать, когда ЧСС остается высокой, несмотря на ББ, или когда ББ противопоказаны или не переносятся [536].	IIa	C
Кардиоверсия		
Срочная ЭИТ рекомендуется при остром ухудшении СН у пациентов с быстрым желудочковым ритмом и гемодинамической нестабильностью.	I	C
Кардиоверсию можно рассматривать у пациентов, у которых существует связь между ФП и ухудшением симптомов СН, несмотря на оптимальное медикаментозное лечение [7, 541].	IIb	B
Катетерная абляция ФП		
В случаях четкой связи между пароксизмальной или персистирующей ФП и ухудшением симптомов СН, которые сохраняются, несмотря на МТ, следует рассмотреть возможность катетерной абляции для профилактики или лечения ФП [552-554, 557].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АВК — антагонисты витамина К, ББ — бета-адреноблокаторы, МТ — медикаментозная терапия, НОАК — новые оральные антикоагулянты, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭИТ — электроимпульсная терапия, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность или левожелудочковая дисфункция, гипертония, возраст ≥75 (2 балла), диабет, инсульт (2 балла) — сосудистая болезнь, возраст 65-75 лет, пол (женский).

12.1.2. Желудочковые нарушения ритма

Желудочковые аритмии могут быть осложнением, а в некоторых случаях и причиной СН. Частые желудочковые экстрасистолы могут привести к обратной систолической дисфункции. Возможные факторы могут включать диссинхронию и нарушение кальциевого обмена [560].

Начальное лечение желудочковых аритмий при СН должно включать коррекцию потенциальных преципитантов (включая нарушения электролитного баланса, особенно гипо/гиперкалиемию и проаритмические препараты), а также оптимизацию МТ СН. Хотя ишемия может быть триггерным фактором, реваскуляризация не снижает риск желудочковых аритмий [561].

Амиодарон эффективен также для подавления желудочковых аритмий. Однако он не снижает частоту внезапной сердечной смерти или общую смертность. Применение препарата может уменьшить частоту рецидивирующих аритмий и улучшить симптомы и функцию ЛЖ, хотя следует принимать во внимание его побочные эффекты. Другие препараты обсуждаются в Дополнительных материалах, Разделе 12.1.

Радиочастотная абляция желудочковой экстрасистолии может улучшить функцию ЛЖ и, возможно, исходы у пациентов с тахикардиомиопатией, когда желудочковая экстрасистолия способствует дисфункции ЛЖ [562]. Устойчивое снижение исходного уровня внеочередного сокращения желудочков было связано с более низким риском сердечной смертности, ТС или госпитализации по поводу СН в последующем [563, 564].

12.1.3. Симптоматическая брадикардия, паузы и АВ-блокада

Показания к кардиостимуляторной терапии у пациентов с СН не отличаются от показаний к другим ССЗ. Существует достаточно доказательств того, что стимуляция ПЖ может оказывать неблагоприятное влияние на систолическую функцию ЛЖ, приводя в долгосрочной перспективе к СН [565]. При АВ-блокаде или медленной ФП, а также с систолической дисфункцией, следует имплантировать СРТ, а не стандартный кардиостимулятор, чтобы избежать неблагоприятных исходов, как показано в исследовании BLOCK-HF (бивентрикулярная стимуляция против ПЖ при СН с АВ-блокадой) [216]. В поисках более физиологичной альтернативы стимуляции ПЖ все чаще применяется физиологическая стимуляция [566]. В нерандомизированном сравнении 304 последовательных пациентов с электрокардиостимуляцией пучка Гиса и 433 последовательных пациентов с электрокардиостимуляцией ПЖ в первой группе наблюдались меньше госпитализаций с СН и тенденция к снижению смертности [567]. Хотя этот метод является многообещающим, необходимы дополнительные данные, чтобы подтвердить его роль.

12.2. Хронический коронарный синдром

ИБС является наиболее распространенной причиной СН в промышленно развитых странах со средним уровнем дохода и все чаще в странах с низким уровнем дохода. Ее следует рассматривать как воз-

можную причину СН у всех пациентов с впервые выявленной СН.

Диагностическое обследование пациентов с СН и хроническими коронарными синдромами (ХКС) описано в недавних рекомендациях ESC по ХКС от 2019г [5]. Пациентов с СН следует тщательно обследовать для оценки признаков и/или симптомов ХКС. Рекомендуются клинический и семейный анамнез, физикальное обследование, ЭКГ и визуализирующие тесты [5]. Документирование ишемии с помощью неинвазивных и инвазивных тестов может быть затруднено у пациентов с СН из-за возможной непереносимости физической нагрузки и эффектов повышенного конечно-диастолического давления в ЛЖ. Коронарная ангиография или КТ ангиография коронарных артерий могут быть выполнены для установления наличия и степени ИБС и оценки потенциальных показаний к реваскуляризации (см. Раздел 4.3) [5].

12.2.1. МТ

ББ являются основой терапии пациентов с СНнФВ и ИБС из-за их прогностической пользы [116-120, 568]. Ивабрадин должен рассматриваться как альтернатива ББ (когда противопоказано) или как дополнительный антиангинальный препарат у пациентов с СР, у которых ЧСС ≥ 70 уд./мин [139, 569]. Другие антиангинальные препараты (например, амлодипин, фелодипин, никорандил, ранолазин и пероральные или трансдермальные нитраты) эффективны для лечения симптомов, хотя данные об их влиянии на исходы нейтральны или отсутствуют [5, 570-574]. Триметазидин, по-видимому, может иметь аддитивные эффекты, такие как улучшение функции ЛЖ и толерантности к физической нагрузке, у пациентов с СНнФВ и ХКС, которые уже принимают ББ и/или ивабрадин. Нитраты короткого действия следует с осторожностью применять у пациентов с СН, поскольку они вызывают артериальную гипотензию. Дилтиазем и верапамил увеличивают риск возникновения СН у пациентов с СНнФВ и противопоказаны [578].

Алгоритм применения антиангинальных препаратов у пациентов с СНнФВ представлен на рисунке 15.

ББ, нитраты пролонгированного действия, блокаторы кальциевых каналов (БКК), ивабрадин, ранолазин, триметазидин, никорандил и их комбинации следует рассматривать при СНнФВ для купирования стенокардии, но без ожидаемой пользы в отношении СН и коронарных конечных точек.

Низкая доза ривароксабана (2,5 мг 2 раза/сут.) не добавляла прогностической пользы пациентам с СНнФВ и ХКС в исследовании COMMANDER-HF, оценивавшем эффективность и безопасность ривароксабана в снижении риска смерти, ИМ или инсульта у участников с СН и ИБС после эпизода декомпенсации СН [579]. В это исследование были

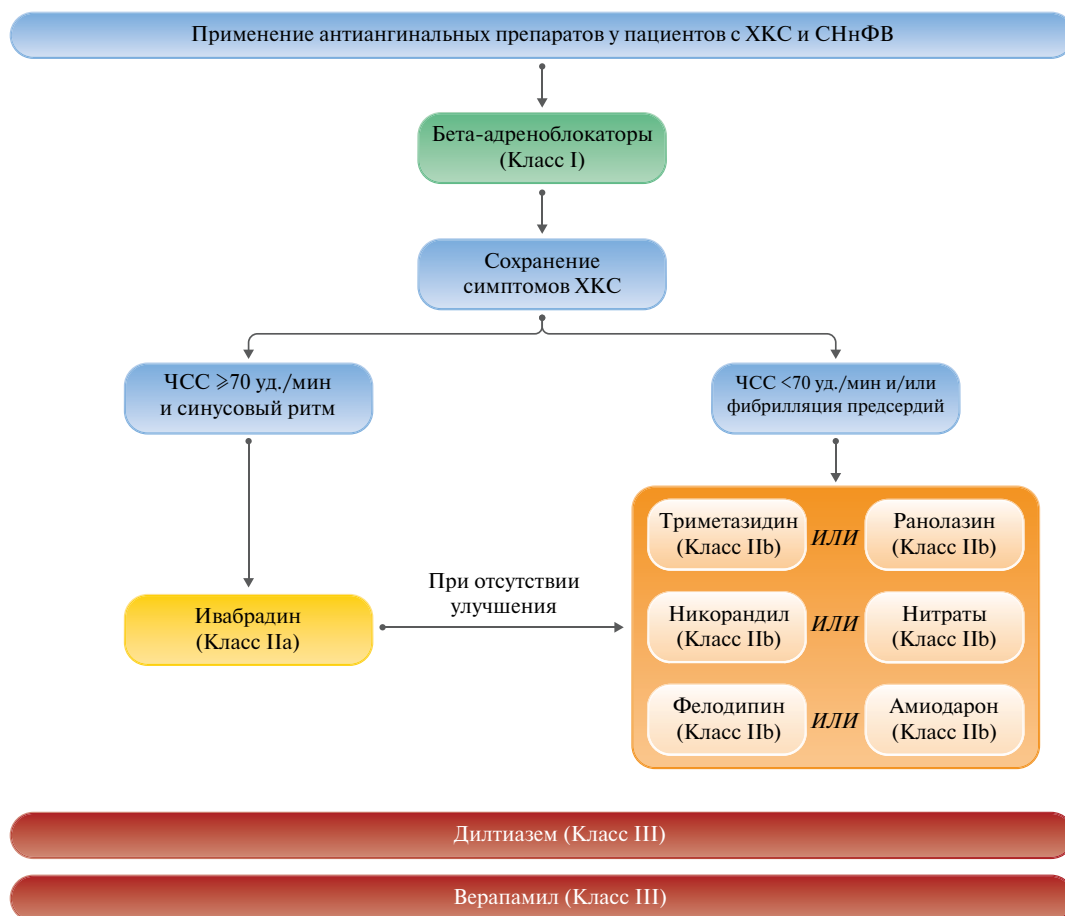


Рис. 15. Алгоритм медикаментозного лечения ХКС у больных с СНнФВ.

Примечание: цветовой код для классов рекомендаций: зеленый для класса рекомендаций I; желтый для класса рекомендации IIa; оранжевый для класса рекомендации IIb; красный для класса рекомендации III (дополнительную информацию о классах рекомендаций см. в табл. 1).

Сокращения: СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧСС — частота сердечных сокращений.

включены пациенты с СНнФВ и недавним эпизодом ухудшения СН, произошедшим в течение 21 дня с момента включения. Эти пациенты подвержены высокому риску событий, связанных с СН, и они были основной причиной смерти и госпитализаций в исследовании. Ривароксабан не оказывал влияния на эти явления. Напротив, в непредварительно заданном анализе подгрупп исследования COMPASS низкая доза ривароксабана в сочетании с аспирином ассоциировалась со снижением частоты ишемических событий у пациентов с СН, в основном с СНнФВ или СНсФВ [580]. На основании этих данных ривароксабан в низких дозах может рассматриваться у пациентов с ИБС (или заболеванием периферических артерий) и СН, ФВ ЛЖ >40% и СР, при высоком риске инсульта и низком геморрагическом риске.

12.2.2. Реваскуляризация миокарда

Данные о пользе реваскуляризации миокарда у больных с СН ограничены.

STICH сравнил аортокоронарное шунтирование (АКШ) с МТ у пациентов с ИБС, поддающихся лечению АКШ, и со сниженной функцией ЛЖ (ФВ ≤35%). При медиане наблюдения 56 мес. не было выявлено существенной разницы между группой АКШ и группой МТ в частоте летальности по любой причине, что является основным исходом исследования [89]. Расширенный отчет о последующем наблюдении показал значительное снижение смерти в группе АКШ по сравнению с контрольной группой (58,9% vs 66,1%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,73-0,97; P=0,02) в течение 10 лет [581]. Госпитализация по сердечно-сосудистым причинам также была значительно снижена после АКШ в течение 10 лет наблюдения [581]. *Post hoc* анализ исследования STICH показал, что ни жизнеспособность миокарда, ни стенокардия, ни ишемия не были связаны с исходами после реваскуляризации [92, 93, 582]. The Heart Failure Revascularization Trial (HEART) было недостаточным, в него было включено только 138 из запланированных 800 пациентов, и в нем не было выявлено разли-

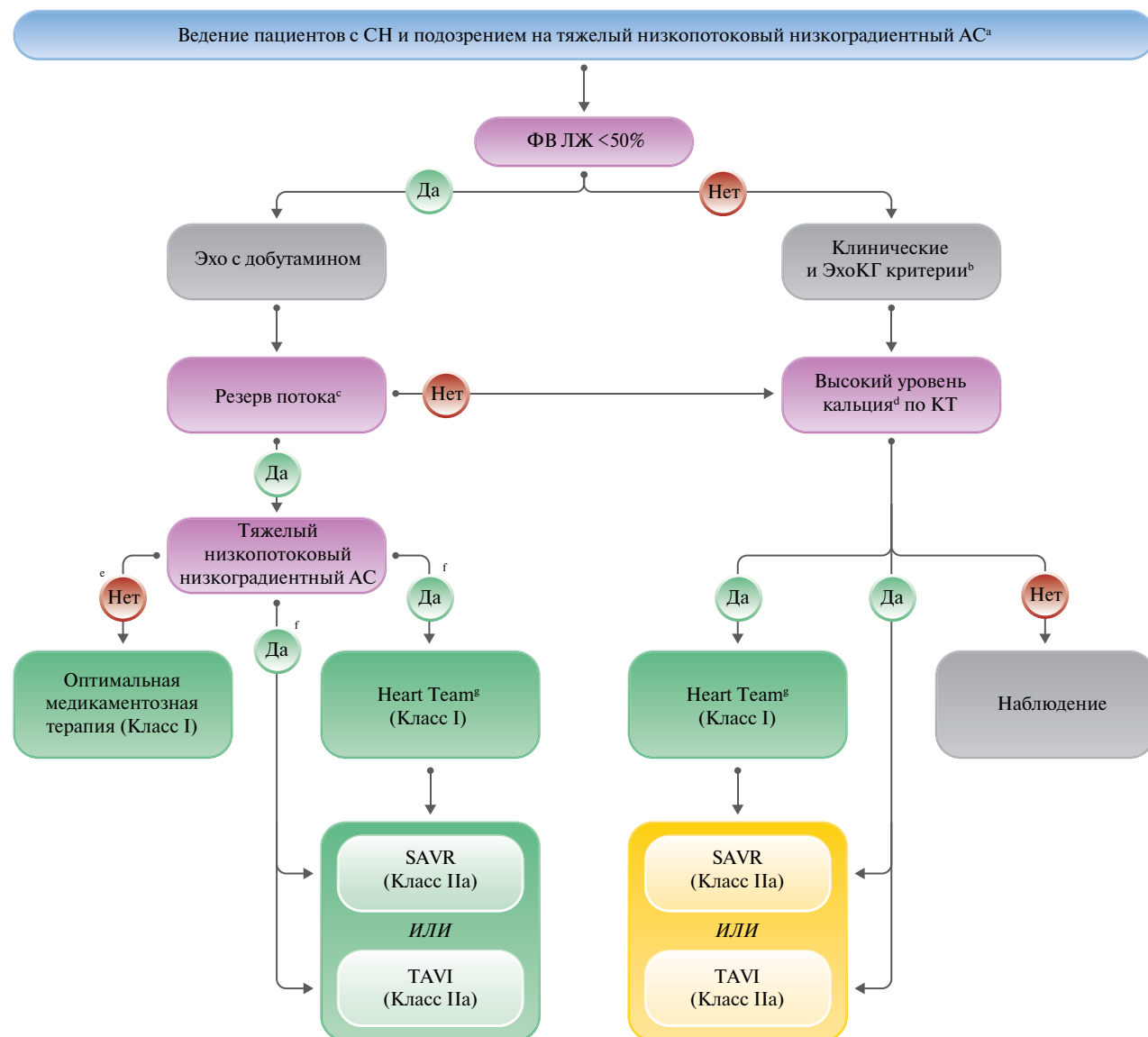


Рис. 16. Ведение пациентов с тяжелым низкотоковым АС и СН.

Примечание: ^а — площадь клапана $\leq 1 \text{ см}^2$, пиковая скорость $< 4,0 \text{ м/с}$, средний градиент < 40 ; индекс ударного объема $\leq 35 \text{ мл/м}^2$, ^б — возраст > 70 лет, типичные симптомы без других объяснений, гипертрофия ЛЖ или снижение продольной функции ЛЖ, средний градиент $30\text{--}40 \text{ мм рт.ст.}$, площадь клапана $\leq 0,8 \text{ см}^2$, индекс ударного объема $\leq 35 \text{ мл/м}^2$, оцененный методами, отличными от стандартной доплерографии, ^с — резерв потока определяется как увеличение индекса ударного объема $> 20\%$, ^д — АС очень вероятен, если показатель кальция ≥ 3000 у мужчин и ≥ 1600 у женщин. АС вероятен, если показатель кальция ≥ 2000 у мужчин и ≥ 1200 у женщин. АС маловероятен, если показатель кальция < 1600 у мужчин и < 800 у женщин, ^е — увеличение площади клапана до $> 1,0 \text{ см}^2$ в ответ на увеличение потока (резерв потока) во время эхо добутина, ^г — увеличение среднего градиента по крайней мере до 40 мм рт.ст. без значительного изменения площади клапана в ответ на увеличение потока (резерв потока) во время эхо добутина, ^з — SAVR рекомендуется пациентам в возрасте до 75 лет и с низким хирургическим риском (по шкале STS-PROM или EuroSCORE II $< 4\%$), тогда как TAVI рекомендуется пациентам в возрасте старше 75 лет или с высоким/запрещающим хирургическим риском (по шкале STS-PROM или EuroSCORE II $> 8\%$). Во всех остальных случаях выбор между TAVI и SAVR рекомендуется принимать кардиологической бригаде (Heart Team), взвешивая все за и против каждой процедуры в соответствии с возрастом, ожидаемой продолжительностью жизни, индивидуальными предпочтениями пациента и особенностями, включая клинические и анатомические аспекты. Цветовой код для классов рекомендаций: зеленый для класса рекомендаций I; желтый для класса рекомендации IIa (дополнительную информацию о классах рекомендаций см. в табл. 1).

Сокращения: АС — аортальный стеноз, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, EuroSCORE II — Европейская система оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний II, SAVR — хирургическая замена аортального клапана, STS-PROM — Прогнозируемый риск смертности по заключению Общества торакальных хирургов, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана.

чий в исходах между пациентами с СН, получавшими АКШ или МТ [583].

В настоящее время нет сообщений о РКИ, сравнивающих чрескожное коронарное вмешательство

(ЧКВ) с МТ у пациентов с СНнФВ. Тем не менее набор участников исследования REVIVED-BCIS2 завершен (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01920048) [584]. Также нет РКИ, сравнивающих ЧКВ и АКШ,

поскольку такие РКИ исключали пациентов с СНнФВ. В одном проспективном исследовании реестре, в т.ч. 4616 пациентов с многососудистым поражением и СНнФВ, сопоставление по показателю предрасположенности показало схожую выживаемость (средний период наблюдения 2,9 года) в группе ЧКВ по сравнению с АКШ, где ЧКВ связаны с более высоким риском ИМ, особенно у пациентов с неполной реваскуляризацией, а АКШ ассоциировано с более высоким риском инсульта [585]. Анализ сопоставления предрасположенности показал значительно более низкий риск смерти или серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД, дисфункцией ЛЖ и многососудистым поражением при лечении АКШ по сравнению с ЧКВ [586]. АКШ ассоциировалось с лучшим исходом, чем ЧКВ, также у пациентов с умеренной или тяжелой дисфункцией ЛЖ и поражением ствола или многососудистым поражением коронарных артерий [587, 588]. Два метаанализа подтвердили, что АКШ ассоциировано с лучшими исходами, включая смертность, ИМ и повторную реваскуляризацию, по сравнению с ЧКВ и/или МТ [589, 590].

Рекомендации по реваскуляризации миокарда у больных СНнФВ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
АКШ следует рассматривать как стратегию реваскуляризации первого выбора у пациентов, подходящих для хирургического вмешательства, особенно при наличии у них диабета и при многососудистом поражении [581, 587, 588, 590].	Ia	B
Коронарную реваскуляризацию следует рассматривать для облегчения персистирующих симптомов стенокардии (или стенокардии, эквивалентной) у пациентов с СНнФВ, ХКС и коронарной анатомией, подходящей для реваскуляризации, несмотря на ОМТ, включающую антиангинальные препараты.	Ia	C
Кандидатам на иЛЖ, нуждающимся в реваскуляризации коронарных артерий, следует по возможности избегать АКШ.	Ia	C
Коронарная реваскуляризация может рассматриваться как улучшение исходов у пациентов с СНнФВ, ХКС и коронарной анатомией, подходящей для реваскуляризации, после тщательной оценки индивидуального соотношения риска и пользы, включая коронарную анатомию (т.е. проксимальный стеноз >90% крупных сосудов, стеноз левой главной или проксимальной ПМЖА), сопутствующие заболевания, ожидаемую продолжительность жизни и перспективы пациента.	IIb	C
ЧКВ можно рассматривать как альтернативу АКШ на основании оценки кардиологической бригады с учетом анатомии коронарных артерий, сопутствующих заболеваний и хирургического риска.	IIb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: АКШ — коронарное шунтирование, иЛЖ — искусственный левый желудочек, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ХКС — хронический коронарный синдром, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

12.3. Клапанные пороки сердца

12.3.1. АС

АС может вызвать или усугубить СН, увеличивая постнагрузку ЛЖ и вызывая ГЛЖ и ремоделирование ЛЖ [591]. Когда симптомы СН возникают у пациентов с тяжелым АС, прогноз крайне неблагоприятен. Никакая МТ при АС не может улучшить исходы. Однако, консервативное лечение СН следует назначать всем пациентам с СН с симптомным тяжелым АС. Следует соблюдать осторожность при использовании сосудорасширяющих средств (вазодилататоров), чтобы избежать гипотензии. Важно отметить, что возможное улучшение симптомов после начала МТ не должно задерживать оперативное вмешательство.

При подозрении на симптоматический и тяжелый высокоградиентный АС (площадь отверстия аортального клапана $\leq 1 \text{ см}^2$, средний градиент $\geq 40 \text{ мм рт.ст.}$) перед оперативным вмешательством на АК необходимо исключить и устранить другие причины высокоскоростного потока на клапане (например, анемию, тиреотоксикоз, артериовенозные шунты) [592]. Вмешательство на аортальном клапане рекомендуется пациентам с симптомами СН и тяжелым, высокоградиентным АС, независимо от ФВ ЛЖ. Ведение пациентов с низкотоковым низкоградиентным АС представлено на рисунке 16 [592].

Вмешательство рекомендуется пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни >1 года во избежание бесполезности. Было показано, что транскатетерная имплантация аортального клапана (TAVI) не уступает хирургической замене аортального клапана (SAVR) в снижении клинических событий (включая смертность и инвалидизирующий инсульт) у пациентов с высоким и промежуточным риском хирургического вмешательства [593-600]. У пациентов с низким риском средний возраст в РКИ, сравнивающих TAVI и SAVR, составлял >70 лет, а период наблюдения был ограничен 2 годами. Таким образом, SAVR рекомендуется пациентам в возрасте до 75 лет и с низким хирургическим риском (оценка STS-PROM или EuroSCORE II $<4\%$), тогда как TAVI рекомендуется пациентам в возрасте >75 лет или с высоким/запрещающим хирургическим риском (STS-PROM или EuroSCORE II $>8\%$). Во всех остальных случаях выбор между TAVI и SAVR должен делаться кардиологической бригадой, взвешивая все за и против каждой процедуры в соответствии с возрастом, ожидаемой продолжительностью жизни, индивидуальными предпочтениями пациента и другими особенностями, включая клинические и анатомические аспекты. Вмешательства на аортальном клапане должны выполняться только в центрах, где имеются службы как интервенционной кардиологии, так и кардиохирургии, а также структурированный подход совместной кардиологической бригады.

Баллонная аортальная вальвулопластика может быть рассмотрена у высокосимптомных пациентов с ОЧН (т.е. кардиогенным шоком) в качестве моста к TAVI или SAVR, или при прогрессирующей СН в качестве "моста" к восстановлению или перед применением устройств механической поддержки кровообращения.

12.3.2. Аортальная недостаточность

Тяжелая аортальная недостаточность (АН) может привести к прогрессирующей дилатации ЛЖ с последующей его дисфункцией, СН и неблагоприятным прогнозом.

МТ может улучшить симптомы СН у пациентов с тяжелой АН. В частности, могут быть полезны ингибиторы РААС [601]. ББ следует использовать с осторожностью, поскольку они удлиняют диастолу и могут усугубить АН.

Операция на аортальном клапане рекомендуется пациентам с тяжелой АН и симптомами СН независимо от ФВ ЛЖ [592, 602, 603]. В случае высокого или запретительного хирургического риска, TAVI также используется для лечения АН [604].

12.3.3. Митральная недостаточность

Первичная (органическая) митральная недостаточность

Первичная митральная недостаточность (МН) обусловлена аномалиями клапанного аппарата и может быть причиной СН.

Хирургическое вмешательство, предпочтительно пластика, рекомендуется пациентам с тяжелой первичной МН и симптомами СН. Если операция противопоказана или считается связанной с высоким риском, можно рассмотреть возможность чрескожной пластики [592, 605].

Вторичная (функциональная) МН

Вторичная МН (ВМН) возникает чаще всего вследствие заболевания ЛЖ. Также может быть вызвана увеличением митрального кольца из-за дилатации ЛП [606]. Умеренная или тяжелая ВМН связана с чрезвычайно плохим прогнозом у пациентов с СН [607, 608]. Оценка этиологии и тяжести МН должна проводиться на экспертном ЭхоКГ аппарате с применением мультипараметрического подхода, а в идеале в стабильном состоянии пациента, после оптимизации МТ и ресинхронизирующей терапии. Поскольку ВМН является динамическим состоянием, количественная ЭхоКГ оценка с нагрузкой может быть полезна у пациентов с умеренным ВМН для оценки МН как в покое, так и во время появления симптомов при выполнении физической активности [609]. Рекомендуется раннее направление пациентов с СН и умеренной или тяжелой МН специалистам многопрофильной кардиологической бригады, включающей специалистов по СН для оценки и планирования

лечения. Кардиологическая бригада должна убедиться, прежде всего, что пациент находится на оптимальном лечении, включая СРТ, согласно показаниям (рис. 17).

У пациентов с тяжелым ВМН и СНнФВ, требующих реваскуляризации, следует рассмотреть хирургию МК и АКШ. Изолированная операция на МК может быть рассмотрена у симптоматических пациентов с тяжелым течением ВМН, несмотря на оптимальную терапию и низким хирургическим риском [592].

В двух РКИ, MITRA-FR и COAPT, оценивали эффективность чрескожной пластики МК "край в край" в сочетании с ОМТ по сравнению с одной ОМТ у симптоматических пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (15-40% в MITRA-FR и 20-50% в COAPT) и МР от умеренной до тяжелой или тяжелой степени (эффективная площадь отверстия регургитации (EROA) ≥ 20 мм² в MITRA-FR и EROA ≥ 30 мм² в COAPT) [610-612]. В исследовании MITRA-FR не удалось показать пользу от оперативного вмешательства в отношении смертности от всех причин или госпитализации по поводу СН через 12 мес. (первичная конечная точка; ОР 1,16, 95% ДИ 0,73-1,84) и через 24 мес. [610, 611]. Напротив, COAPT показал значительное снижение госпитализации по поводу СН через 24 мес. (первичная конечная точка; ОР 0,53, 95% ДИ 0,40-0,70) и смертности (вторичная конечная точка; ОР 0,62, 95% ДИ 0,46-0,82) [612]. Различия в отборе пациентов, сопутствующая МТ, ЭхоКГ оценка, процедурные вопросы и тяжесть ВМН в зависимости от степени дилатации ЛЖ могут быть причиной отличающихся результатов испытаний MITRA-FR и COAPT [613-615]. Таким образом, чрескожную пластику МК "край в край" следует рассматривать для улучшения исхода только у тщательно отобранных пациентов, у которых сохраняются симптомы (II-IV ФК по NYHA), несмотря на ОМТ, с МН от умеренной до тяжелой или тяжелой степени (EROA ≥ 30 мм²), благоприятные анатомические условия и выполнение критериев включения в исследование COAPT (т.е. ФВ ЛЖ 20-50%, конечно-систолический диаметр ЛЖ <70 мм, систолическое легочное давление <70 мм рт.ст., отсутствие умеренной или тяжелой дисфункции ПЖ, отсутствие тяжелой ТР, отсутствие гемодинамической нестабильности) (рис. 17) [615, 616].

Чрескожная пластика МК "край в край" также может рассматриваться для улучшения симптомов у пациентов с прогрессирующей СН, тяжелой КМП и тяжелыми симптомами, несмотря на ОМТ. У этих пациентов также следует рассмотреть вопрос о ТС или имплантации иЛЖ [376, 617].

Другие системы чрескожной пластики МК, такие как непрямая аннулопластика, доступны для лечения ВМН. Этот подход имеет более короткую кри-

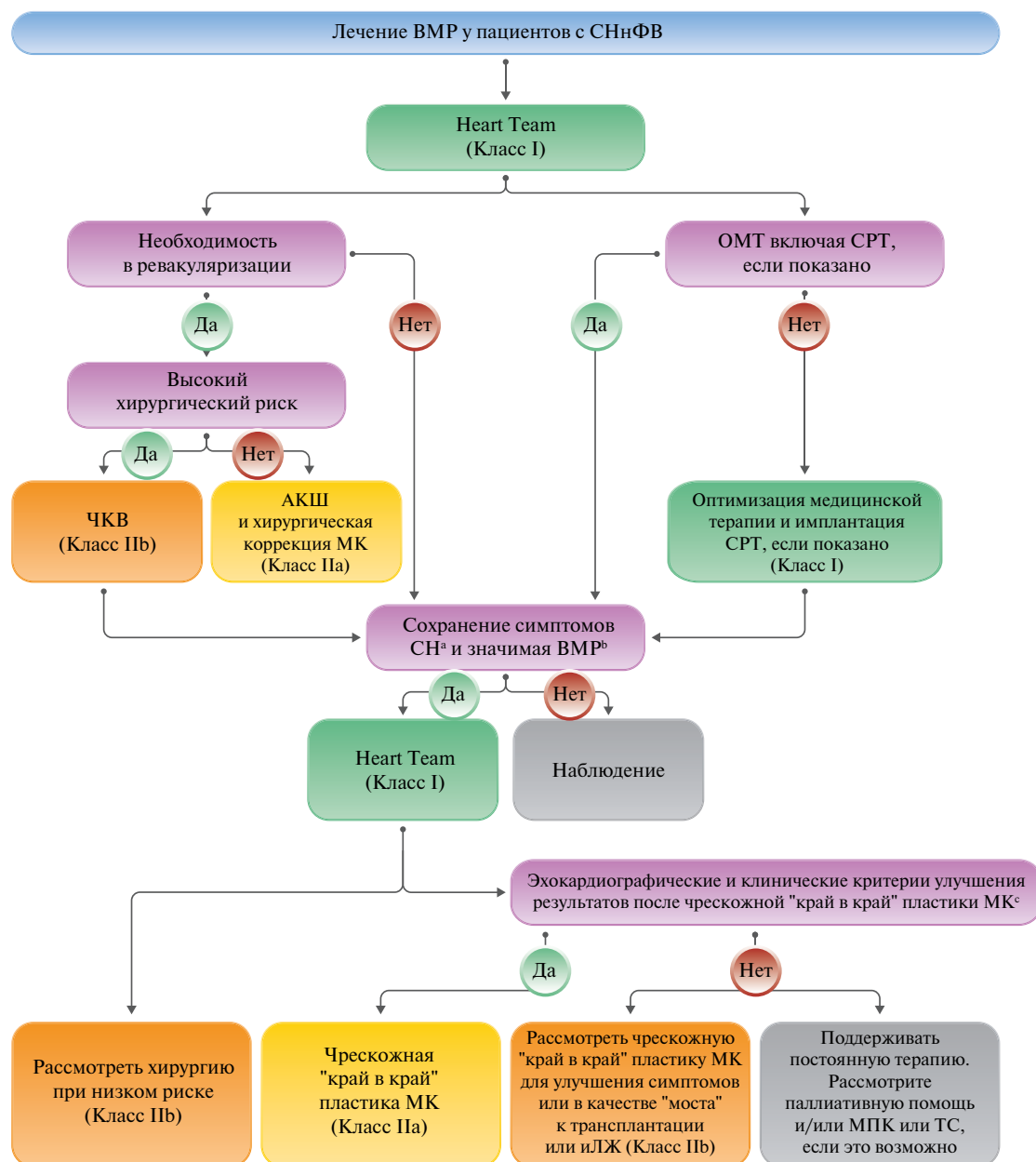


Рис. 17. Лечение ВМР у пациентов с СНнФВ.

Примечание: ^а — функциональный класс по NYHA II-IV, ^б — умеренной-тяжелой или тяжелой степени (EROA ≥ 30 мм²), ^с — должны быть выполнены все следующие критерии: ФВ ЛЖ 20-50%, КСР ЛЖ <70 мм, систолическое давление в легочной артерии <70 мм рт.ст., отсутствие умеренной или тяжелой дисфункции правого желудочка или тяжелой ТР, отсутствие гемодинамической нестабильности [612]. Цветовой код для классов рекомендаций: зеленый для класса рекомендации I; желтый для класса рекомендации IIa; оранжевый для класса рекомендации IIb (дополнительную информацию о классах рекомендации см. в табл. 1).

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВМР — вторичная митральная регургитация, ИЛЖ — вспомогательное устройство для левого желудочка, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МК — митральный клапан, МН — митральная недостаточность, МПК — механическая поддержка кровообращения, МТ — медикаментозная терапия, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ТР — трикуспидальная регургитация, ФВ — фракция выброса, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, EROA — эффективная площадь отверстия регургитации, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

вую обучения и меньшие технические требования, чем чрескожная пластика МК "край в край", и не исключает различных процедур после его выполнения. В плацебо-контролируемом РКИ, в котором тестировалось устройство для транскатетерной непрямой

митральной аннулопластики, первичная конечная точка заключалась в уменьшении объема МН с обратным ЛЖ и ремоделированием ЛП через 12 мес. [618]. Дальнейшие исследования подтвердили благоприятные результаты в отношении объемов ЛП и ре-

моделирования ЛЖ с тенденциями к увеличению теста с 6-мин ходьбой, а также снижение числа госпитализаций по поводу СН в метаанализе IPD [619-622]. Транскатетерная замена МК также рассматривается как возможная альтернатива, но РКИ все еще недостаточно [623].

Вмешательства на МК не рекомендуются пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни <1 года из-за экстракардиальных состояний [592].

Рекомендации по лечению клапанных пороков сердца у больных с СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Аортальный стеноз		
Вмешательство на аортальном клапане, TAVI или SAVR, рекомендуется пациентам с СН и тяжелым высокоградиентным аортальным стенозом для снижения смертности и улучшения симптомов [594].	I	B
Рекомендуется, чтобы выбор между TAVI и SAVR делала кардиологическая бригада в соответствии с индивидуальными предпочтениями пациента и особенностями, включая возраст, хирургический риск, клинические, анатомические и процедурные аспекты, взвешивая риски и преимущества каждого подхода [592].	I	C
Вторичная митральная недостаточность		
Чрескожную пластику митрального клапана "край в край" следует рассматривать у тщательно отобранных пациентов со вторичной МН, не имеющих показаний к хирургическому вмешательству и не нуждающихся в реваскуляризации коронарных артерий, у которых сохраняются симптомы ^c , несмотря на ОМТ, и которые соответствуют критериям ^d для достижения снижения частоты госпитализаций по поводу СН [612].	Ila	B
У пациентов с СН, тяжелой вторичной МН и ИБС, нуждающихся в реваскуляризации, симультантная операция АКШ и операции на митральном клапане должны быть рассмотрены.	Ila	C
Чрескожную пластику митрального клапана "край в край" можно рассматривать для улучшения симптомов у тщательно отобранных пациентов с вторичной МН, не подходящих для хирургического вмешательства и не нуждающихся в коронарной реваскуляризации, с высокой симптоматикой, несмотря на ОМТ, и которые не соответствуют критериям для снижения госпитализации по поводу СН [617].	Ilb	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — NYHA II-IV ФК, ^d — должны быть выполнены все следующие критерии: ФВ ЛЖ 20-50%, КСРЛЖ <70 мм, систолическое давление в легочной артерии <70 мм рт.ст., отсутствие умеренной или тяжелой правожелудочковой дисфункции или тяжелой ТР, отсутствие гемодинамической нестабильности [612].

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КСРЛЖ — конечно-систолический размер левого желудочка, МН — митральная недостаточность, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, ТР — трикуспидальная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, SAVR — хирургическая замена аортального клапана.

12.3.4. Трикуспидальная недостаточность

ТН может быть вызвана или быть следствием дисфункции ПЖ и СН. Лечение СН с ТН включает МТ (т.е. диуретики, нейрогормональные антагонисты). В отдельных случаях могут быть рассмотрены транскатетерное и хирургическое вмешательство [592]. Для оценки и планирования лечения следует рассмотреть возможность создания мультидисциплинарной кардиологической бригады, включающей специалистов по СН.

Операция на трехстворчатом клапане рекомендуется пациентам с тяжелой ТН, которым проводится кардиохирургия на других клапанах. Оперативное вмешательство на ТК также может быть рассмотрено и у пациентов с умеренной ТН и дилатацией трикуспидального кольца и у симптоматических пациентов с изолированной тяжелой ТН при оперативном лечении на клапанах сердца слева [592]. Однако хирургическое вмешательство при изолированной ТН связано с высокой внутривенной смертностью (8,8%), хотя на эти данные могла повлиять поздняя стадия СН [624]. Недавно появились транскатетерные методики в качестве потенциальных вариантов лечения ТН. Предварительные результаты свидетельствуют об улучшении тяжести и симптомов ТН с низким уровнем осложнений [625]. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы показать прогностическое влияние этих методов лечения у пациентов с СН.

12.4. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития СН. Почти две трети пациентов с СН имеют в анамнезе артериальную гипертензию [104, 626]. Клинические испытания по оценке антигипертензивных стратегий и целевых показателей АД у пациентов с СН и гипертензией не проводились.

Лечение СНнФВ одинаково у пациентов с артериальной гипертензией и нормотензивных пациентов. Рекомендуемые препараты, включая нейрогормональные антагонисты и диуретики, также снижают АД. Модификации образа жизни, такие как снижение массы тела, снижение потребления натрия и увеличение физической активности, являются полезными дополнительными мерами [4]. Неконтролируемая гипертензия у пациентов с СНнФВ встречается редко, при условии, что пациент получает ОМТ в дозах, рекомендованных для лечения СН. Если требуется дальнейшее снижение АД при отсутствии признаков перегрузки жидкостью, амлодипин и фелодипин безопасны при СНнФВ и могут быть рассмотрены [570, 571]. Недигидропиридиновые БКК (дилтиазем и верапамил) и препараты центрального действия, такие как моксонидин, противопоказаны, т.к. они связаны

с худшими исходами [627]. Альфа-блокаторы не влияют на выживаемость и поэтому не показаны [143]. Их можно использовать для лечения сопутствующей гиперплазии предстательной железы, но их следует отменить в случаях гипотензии.

Гипертензия является наиболее важной причиной СНсФВ с распространенностью от 60% до 89% [39]. Пациенты с СНсФВ также часто имеют преувеличенный гипертензивный ответ на физическую нагрузку, который может проявляться гипертоническим острым отеком легких [628, 629]. Антигипертензивные препараты, включая иАПФ, БРА, ББ, БКК и диуретики, снижают заболеваемость СН [630, 631]. Снижение АД также приводит к регрессу ГЛЖ, степень которого зависит от класса используемых препаратов [4]. БРА, АПФ и БКК вызывают более эффективную регрессию ГЛЖ, чем ББ или диуретики [632]. Плохо контролируемая гипертензия может спровоцировать эпизоды декомпенсации. Причины вторичной гипертензии, такие как почечные сосудистые или паренхиматозные заболевания, первичный альдостеронизм и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), следует исключить или, при подтверждении, рассмотреть возможность лечения. Лечение артериальной гипертензии является важным вопросом у пациентов с СНсФВ, но оптимальная тактика лечения не определена. Стратегия лечения, используемая при СНнФВ, также должна учитываться при СНсФВ [4].

Целевые показатели АД не определены как для СНнФВ, так и для СНсФВ. Тем не менее оценка возраста пациента и сопутствующих заболеваний (например, СД, ХБП, ИБС, порока сердца и инсульта) может быть полезной для персонализации целевого АД [4]. Следует приложить все усилия для достижения целевых доз препаратов, основанных на доказательствах, у пациентов с СНнФВ, несмотря на легкую гипотензию [4, 633]. Напротив, у пациентов с СНсФВ с ГЛЖ и ограниченным резервом преднагрузки следует избегать гипотензии.

12.5. Ишемический инсульт

СН и инсульт часто сосуществуют из-за совпадения общих факторов риска и последующих механизмов [519, 634]. Более высокий риск инсульта присутствует также у пациентов с СН с СР [39, 426, 635-637]. ФП связана с дополнительным риском, а пациенты с СН и ФП имеют пятикратно повышенный риск по сравнению с контрольной популяцией [519, 634, 638].

Как временная тенденция, частота инсульта выше в первые 30 дней после постановки диагноза СН или эпизода декомпенсации СН и снижается в первые 6 мес. после острого события [637, 639]. Пациенты с инсультом и СН имеют более высокую смертность, более тяжелый неврологический дефицит и более

длительное пребывание в больнице, чем у пациентов без СН [637, 640]. Точно так же у пациентов с СН и инсультом смертность выше, чем у пациентов без инсульта [640]. В COMMANDER-HF 47,5% инсультов были либо инвалидизирующими (16,5%), либо фатальными (31%) [637].

Пациенты с СН и сопутствующей ФП, включая пароксизмальную ФП, имеют не менее 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc и, следовательно, имеют показания к антикоагулянтной терапии. Показания к антитромботическим стратегиям у пациентов с СН и СР противоречивы. В исследовании "Варфарин и аспирин при сниженной фракции выброса сердца" (WARCEF) варфарин снижал риск ишемического инсульта по сравнению с аспирином, но увеличивал частоту больших кровотечений и не влиял на первичную конечную точку — ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние или смерть [641]. Метаанализы подтверждают, что повышенный риск кровотечения перевешивает профилактику ишемического инсульта в плацебо-контролируемых исследованиях у пациентов с СНнФВ и СР [642]. В исследовании COMMANDER-HF ривароксабан 2,5 мг 2 раза/сут. не улучшал комбинированный исход смертности от всех причин, ИМ или инсульта, а также не оказывал благоприятного влияния на смертность, связанную с СН, или госпитализации по поводу СН [579]. Нет данных в поддержку рутинной стратегии антикоагулянтной терапии у пациентов с СНнФВ и СР, у которых в анамнезе не было пароксизмальной ФП. Тем не менее низкие дозы ривароксабана могут быть рассмотрены у пациентов с сопутствующим ХКС или заболеванием периферических артерий, высоким риском инсульта и отсутствием большого геморрагического риска (см. Раздел 12.2).

Пациентам с видимым внутрижелудочковым тромбом или с высоким тромботическим риском, например, с периферической эмболией в анамнезе, или некоторым пациентам с перипортальной КМП (ПКМП) или НМ ЛЖ, следует рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов [3, 643-645].

13. Внекардиальные сопутствующие заболевания

13.1. Сахарный диабет

Лечение СН одинаково у пациентов с СД и без него [6, 646]. И наоборот, противодиабетические препараты различаются по своему действию у пациентов с СН, и предпочтение следует отдавать препаратам, которые одновременно безопасны и эффективно уменьшают количество событий, связанных с СН [6, 646, 647].

Ингибиторы SGLT2: канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин и сотаглифлозин изучались у пациентов с установленным ССЗ в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и VERTIS-

CV, с установленным ССЗ или факторами риска ССЗ в исследованиях CANVAS и DECLARE-TIMI 58 и с рисками ХБП и ССЗ в исследовании SCORED, соответственно [293-297]. У небольшой части пациентов в анамнезе была СН. Эмпаглифлозин и канаглифлозин снижали первичную комбинированную конечную точку основных сердечно-сосудистых нежелательных явлений, включая сердечно-сосудистую смерть или нефатальный ИМ, или нефатальный инсульт, а также госпитализации по поводу СН в EMPA-REG OUTCOME и CANVAS, соответственно [293, 294]. Эмпаглифлозин также снижал общую или отдельно сердечно-сосудистую смертность [293]. Влияние на первичную конечную точку было обусловлено снижением частоты связанных с СН событий [293, 294]. В исследовании DECLARE-TIMI 58 дапаглифлозин не снижал частоты серьезных сердечно-сосудистых событий, но снижал сопутствующую первичную конечную точку эффективности, такую как смерть от ССЗ или госпитализации по поводу СН и госпитализации только по поводу СН [295]. В исследовании VERTIS-CV ни первичная конечная точка серьезного сердечно-сосудистого события, ни ключевой вторичный исход смерти от ССЗ или госпитализаций по поводу СН не были значительно снижены при применении эртуглифлозина, хотя наблюдалось статистически значимое снижение числа госпитализаций по поводу СН и повторных госпитализаций [297, 648]. В SCORED сотаглифлозин снижал смертность от ССЗ и госпитализации по поводу СН [296]. В метаанализе этих исследований и еще одного исследования у пациентов с ХБП (CREDENCE) в целом ингибиторы SGLT2 снижали частоту госпитализаций по поводу СН и ССЗ на 22% [649]. Ингибиторы SGLT2 хорошо переносились, хотя они могут вызывать генитальные грибковые инфекции кожи и, редко, диабетический кетоацидоз [293-295]. Результаты испытаний дапаглифлозина и эмпаглифлозина у пациентов с СНнФВ с СД или без него и ингибитора SGLT1/2 сотаглифлозина у пациентов с СД 2 типа, стабилизировавшихся после госпитализации по поводу острой СН или в течение 3 дней после выписки, дополнительно подтверждают назначение этих препаратов (см. Раздел 5.3.5 и Раздел 11.3.11) [108, 109, 136].

EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 и VERTIS-CV также показали снижение ухудшения функции почек, терминальной стадии почечной недостаточности или смерти от почечных причин при применении ингибиторов SGLT2.

Основываясь на этих результатах, ингибиторы SGLT канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин или сотаглифлозин рекомендуются для предотвращения смерти от СН и ССЗ и ухудшения функции почек у пациентов с СД 2 типа и ССЗ и/или факторами риска ССЗ

или ХБП. Дапаглифлозин и эмпаглифлозин также показаны для лечения пациентов с СД 2 типа и СНнФВ (см. Разделы 5.3.5 и 11.2.4), а сотаглифлозин снижает смертность от ССЗ и частоту повторных госпитализаций по поводу СН у пациентов, недавно госпитализированных по поводу СН [6, 296, 646, 647, 650].

Согласно обсервационным исследованиям, метформин считается безопасным у пациентов с СН по сравнению с инсулином и препаратами сульфонилмочевины [651, 652]. Однако он не рекомендуется пациентам с расчетной СКФ (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м² или печеночной недостаточностью из-за риска развития лактатного ацидоза. На сегодняшний день он не изучался в исследованиях с контролируемым исходом [6, 646].

Что касается ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), то в одном исследовании с саксаглиптином у пациентов с СД частота госпитализаций по поводу СН увеличилась на 27% [653]. Однако при применении алоглиптина, ситаглиптина и линаглиптина не было обнаружено никаких различий по сравнению с плацебо в отношении событий СН [654-656]. Видаглиптин ассоциировался с увеличением объема ЛЖ и численно большим числом смертей и сердечно-сосудистых событий в небольшом исследовании у пациентов с СД и СН [657]. В целом влияние ингибиторов ДПП-4 на смертность или сердечно-сосудистые события было нейтральным в исследованиях и метаанализах ингибиторов ДПП-4 [658, 659]. Таким образом, эти препараты не рекомендуются для уменьшения сердечно-сосудистых событий у больных СД с СН.

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 снижают риск ИМ, инсульта и смерти от ССЗ у пациентов с СД, хотя, вероятно, не снижают частоту возникновения СН [6, 660]. Лираглутид не оказал эффекта на ФВ ЛЖ, ускорил ЧСС и увеличил количество серьезных сердечных событий в плацебо-контролируемом РКИ у 241 пациента с СНнФВ с СД и без него [661]. Нейтральные результаты по первичной конечной точке были получены в другом исследовании у 300 пациентов с численным увеличением смертности и госпитализаций по поводу СН по сравнению с плацебо [662]. Следовательно, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 не рекомендуются для профилактики СН.

Инсулин необходим пациентам с СД 1 типа и для контроля гипергликемии у некоторых пациентов с СД 2 типа, особенно когда функция бета-клеток истощена. Это гормон, удерживающий натрий, и высказывались опасения, что он может усугубить задержку жидкости у больных с СН. Однако в РКИ, включавшем пациентов с СД 2 типа, нарушенной толерантностью к глюкозе или нарушенной гликемией натощак, инсулин не повышал риск

развития СН [663]. Ретроспективный анализ РКИ и административных баз данных ассоциировался с неблагоприятными исходами при использовании инсулина [664, 665]. Если пациенту с СН необходим инсулин, его следует контролировать на предмет ухудшения течения СН после начала лечения.

В некоторых анализах применение препаратов сульфонилмочевины было ассоциировано с более высоким риском развития СН [666, 667]. Следовательно, они не являются предпочтительным лечением у пациентов с СН, и, при необходимости, пациенты должны находиться под наблюдением на предмет ухудшения течения СН после начала лечения [6, 646]. Тиазолидиндионы (глитазоны) вызывают задержку натрия и воды и повышенный риск ухудшения СН и госпитализации [668]. Они противопоказаны пациентам с СН.

Рекомендации по лечению СД при СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа с риском сердечно-сосудистых событий для снижения частоты госпитализаций по поводу СН, тяжелых сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной дисфункции и сердечно-сосудистой смерти [293-297].	I	A
Ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин и сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и СНнФВ для снижения частоты госпитализаций по поводу СН и смерти от ССЗ [108, 109, 136].	I	A

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

13.2. Заболевания щитовидной железы

Оценка функции щитовидной железы рекомендуется у всех пациентов с СН, поскольку как гипо-, так и гипертиреоз могут вызывать или ускорять СН [669]. Субклинический гипотиреоз и изолированные низкие уровни трийодтиронина были связаны с более плохими исходами в обсервационных исследованиях у пациентов с СН [670, 671]. При лечении заболеваний щитовидной железы нужно руководствоваться общими эндокринными рекомендациями. Нет РКИ, оценивающих эффективность заместительной терапии щитовидной железы при субклиническом гипотиреозе, но есть общее мнение, что функцию щитовидной железы следует корректировать, когда уровень ТТГ >10 мМЕ/л, особенно у пациентов <70 лет. Коррекция также может быть рассмотрена при более низких уровнях ТТГ (7-10 мМЕ/л) [672-674].

13.3. Ожирение

Ожирение является фактором риска артериальной гипертензии и ИБС, а также связано с повышенным риском СН. Возможно, существует более сильная связь с СНсФВ [258, 675-677]. У пациентов с ожирением и СН был описан парадокс ожирения: пациенты с избыточным весом или легким/умеренным ожирением имеют лучший прогноз, чем более худые пациенты, особенно по сравнению с теми, у кого недостаточный вес [678, 679]. Однако другие переменные могут влиять на эту взаимосвязь, и парадокс ожирения не наблюдается у пациентов с СД [680, 681]. Во-вторых, ИМТ не принимает во внимание состав тела, т.е. соотношение между мышечной массой скелетных мышц и массой жира. Пациенты с ожирением, которые находятся в хорошей физической форме и имеют сохраненную массу скелетных мышц, имеют лучший прогноз, чем пациенты с ожирением и саркопенией [682]. Окружность талии или соотношение талии и бедер, измеряющие висцеральное ожирение, меньше зависят от мышечной массы и могут иметь более сильную связь с исходами, чем ИМТ, особенно у пациентов женского пола [683, 684].

Жир тела оказывает большое влияние на диагностическое и прогностическое значение нескольких параметров. Пациенты с ожирением и СН имеют более низкие концентрации НП из-за повышенной экспрессии клиренсных рецепторов и усиленной деградации пептидов жировой тканью [74]. Пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}), скорректированное на массу тела, занижает переносимость физической нагрузки у пациентов с ожирением, и для стратификации риска следует использовать поправку на безжировую массу тела для стратификации риска [96].

Ожирение может быть основной причиной СНсФВ, и пациенты с ожирением и СНсФВ демонстрируют несколько патофизиологических механизмов, которые отличаются от таковых у пациентов без ожирения с СНсФВ [258, 675-677, 685]. Ограничение калорийности и физические упражнения оказали дополнительное положительное влияние на переносимость физических нагрузок, КЖ пациентов с ожирением и СНсФВ в РКИ [337].

13.4. Старческая астения, кахексия, саркопения

Старческая астения — это многомерное динамическое состояние, не зависящее от возраста, которое делает человека более уязвимым к воздействию стрессоров [686]. СН и старческая астения — это два разных, но часто связанных состояния. Оценка астении у пациентов с СН имеет решающее значение, поскольку она связана как с неблагоприятными исходами, так и с ограниченной доступностью и переносимостью лечения. Было предложено несколько инструментов для скрининга и оценки слабости при

различных хронических состояниях, включая СН. HFA ESC разработала специальный инструмент для лечения СН, основанный на четырех основных областях: клинической, психокогнитивной, функциональной и социальной [686].

Согласно недавнему метаанализу, у пациентов с СН более распространена слабость, чем в общей популяции, и может встречаться у 45% пациентов [687, 688]. Пациенты с СН в шесть раз чаще становятся астеничными, а у ослабленных людей значительно повышен риск развития СН [689, 690]. Астения связана с более высоким риском смерти, госпитализаций и функционального ухудшения, а также с большей продолжительностью пребывания в стационаре [691-693]. Лечение слабости при СН должно быть многофакторным и направленным на его основные компоненты и может включать физическую реабилитацию с физическими упражнениями, пищевые добавки, а также индивидуальный подход к лечению сопутствующих заболеваний [686].

Кахексия определяется как "сложный метаболический синдром, связанный с основным заболеванием и характеризующийся потерей мышечной массы с потерей или без потери жировой массы" [694]. Его основным клиническим признаком является потеря массы тела >5% без отеков в течение предшествующих 12 мес. или меньше [694, 695]. Кахексия — это генерализованный процесс истощения, который может сосуществовать со слабостью и может встречаться у 5-15% пациентов с СН, особенно у пациентов с СНнФВ и более поздними стадиями заболевания. Это связано со сниженной функциональной способностью и снижением выживаемости [695-698]. Это связано с другими хроническими заболеваниями, такими как рак, в качестве альтернативы всегда следует исследовать внекардиальные причины кахексии [699].

Саркопения определяется наличием низкой мышечной массы вместе с низкой мышечной функцией, силой или работоспособностью [698]. Обычно определяется по аппендикулярной массе скелетных мышц, определяемой как сумма мышечной массы четырех конечностей, на 2 стандартных отклонения ниже среднего значения для здоровой контрольной группы в возрасте от 18 до 40 лет с отсечкой значения — 7,26 кг/м² для мужчин [688, 700, 701]. Это происходит физиологически с возрастом. Однако его ускоряют хронические заболевания, такие как рак и СН. Саркопения может быть обнаружена у 20-50% пациентов с СНнФВ и часто связана с ослаблением организма и повышенной заболеваемостью и смертностью. Это основной детерминант исходов, который перевешивает влияние массы тела и ИМТ [684, 698, 701, 702]. До сих пор наиболее эффективной стратегией лечения саркопии являются упражнения с отягощениями, возможно, в сочетании с потреблением белка 1-1,5 г/кг/сут. [698, 703]. МТ,

включая анаболические соединения, такие как тестостерон, гормон роста, агонисты грелиновых рецепторов, были протестированы в небольших исследованиях, показавших благоприятные результаты, в основном, с точки зрения переносимости физической нагрузки и мышечной силы [697, 703-705]. Нет данных, свидетельствующих о положительном влиянии лечения саркопии на исходы. Тем не менее физические упражнения оказывают положительное влияние на пациентов с СН (см. Раздел 9.4) [95, 323-329].

13.5. Анемия и дефицит железа

Дефицит железа и анемия часто встречаются у пациентов с СН и независимо связаны со сниженной переносимостью физических нагрузок, повторными госпитализациями по поводу СН и высокой сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин [706, 707]. Согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, анемия определяется как концентрация гемоглобина <12 г/дл у женщин и <13 г/дл у мужчин. У пациентов с СН дефицит железа определяется как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл или 100-299 нг/мл с насыщением трансферрина (TSAT) <20% [708-710]. Экспрессия ферритина в тканях и концентрация в периферической крови увеличиваются при воспалении и некоторых расстройствах, таких как инфекция, рак, заболевание печени и сама СН. Следовательно, для определения дефицита железа у пациентов с СН применялись более высокие пороговые значения [709-711]. Другим маркером, отражающим истощение внутриклеточного железа, может быть высокий уровень растворимых в сыворотке рецепторов трансферрина, который возникает в результате протеолиза мембранного рецептора трансферрина. Его синтез увеличивается при дефиците железа и не изменяется при воспалении. Высокий уровень растворимых в сыворотке трансферриновых рецепторов выявляет пациентов с высоким риском смерти за пределами стандартных прогностических показателей [711, 712]. Однако его применимость для терапии препаратами железа еще не продемонстрирована.

Дефицит железа, который может присутствовать независимо от анемии, присутствует у 55% хронических пациентов с СН и у 80% пациентов с ОСН [713-716]. Это может быть вызвано повышенной потерей, снижением поступления или всасывания (т.е. недоеданием, застоем кишечника) и/или нарушением метаболизма железа, вызванным хронической воспалительной активацией СН, хотя точная причина дефицита железа при СН остается неизвестной. Дефицит железа может ухудшить функциональную способность, ускорить декомпенсацию кровообращения, способствовать дисфункции скелетных мышц и связан со слабостью, независимо от анемии [716-718].

Рекомендуется, чтобы все пациенты с СН регулярно проходили скрининг на анемию и дефицит железа с полным анализом крови, концентрацией ферритина в сыворотке и TSAT. Обнаружение анемии и/или дефицита железа должно побудить к соответствующему обследованию для определения их причины.

Дарбэпоэтин-альфа не смог снизить общую смертность или госпитализацию по поводу СН и увеличил риск тромбоемболических осложнений в единственном крупномасштабном РКИ у пациентов с СНнФВ и анемией легкой и средней степени тяжести [719]. В результате эритропоэтин стимулирующие препараты не показаны для лечения анемии при СН.

Рекомендации по лечению анемии и дефицита железа у пациентов с СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Всем пациентам с СН рекомендуется периодически проходить скрининг на анемию и железодефицитную анемию с общим анализом крови, концентрацией ферритина в сыворотке и TSAT.	I	C
В/в введение железа с карбоксимальтозой железа следует рассматривать у симптоматических пациентов с ФВ ЛЖ <45% и дефицитом железа, определяемым как ферритин сыворотки <100 нг/мл или ферритин сыворотки 100-299 нг/мл с TSAT <20%, для облегчения симптомов СН, улучшения работоспособности и КЖ [720, 722, 724].	IIa	A
В/в введение железа с карбоксимальтозой железа следует рассматривать у пациентов с симптомами СН, недавно госпитализированных по поводу СН, с ФВ ЛЖ <50% и дефицитом железа, определяемым как ферритин сыворотки <100 нг/мл или ферритин сыворотки 100-299 нг/мл с TSAT <20%, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН [512].	IIa	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: в/в — внутривенный, КЖ — качество жизни, СН — сердечная недостаточность, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, TSAT — насыщение трансферрина.

РКИ показали, что добавление препаратов железа, таких как карбоксимальтоза железа в/в, безопасно и улучшает симптомы, толерантность к физической нагрузке и КЖ у пациентов с СНнФВ и дефицитом железа [720-723]. Результаты метаанализа РКИ показали снижение смерти от ССЗ или госпитализации по поводу СН, смерти от ССЗ или повторных госпитализаций по поводу ССЗ или по поводу СН [724, 725]. Благоприятные эффекты добавления железа не зависели от сосуществования с анемией [726]. В исследовании AFFIRM-АНФ пациенты, госпитализированные по поводу СН с ФВ ЛЖ <50% и сопутствующим дефицитом железа, были рандомизированы по в/в карбоксимальтозы железа или плацебо, повторяемых с 6- и затем 12-нед. интервалами, если это показано в соответствии с повторными исследо-

ваниями железа [512]. Введение карбоксимальтозы железа значимо не снижало первичную композитную точку общего количества госпитализаций по причине СН и сердечно-сосудистой смертности в течение 52 нед. (rate ratio 0,79, 95% ДИ 0,62-1,01, P=0,059). Тем не менее это уменьшило комбинированную конечную точку первой госпитализации по поводу СН или смерти от ССЗ (ОР 0,80, 95% ДИ 0,66-0,98, P=0,030) и общее количество госпитализаций по поводу СН (rate ratio 0,74, 95% ДИ 0,58-0,94, P=0,013) [512]. Таким образом, добавки в/в препаратов железа (карбоксимальтозы железа) следует рассматривать для улучшения симптомов, переносимости физической нагрузки и улучшения КЖ у пациентов с СН и ФВ ЛЖ <45%. Его также следует рассматривать для снижения числа повторных госпитализаций по поводу СН у пациентов с ФВ ЛЖ <50%, недавно госпитализированных по поводу ухудшения СН. Ожидается, что продолжающиеся испытания предоставят больше данных о влиянии карбоксимальтозы железа на пациентов с СНсФВ. Кроме того, продолжаются большие исследования исходов других форм железа при СНнФВ, СНсФВ и ОСН [727]. Пероральная терапия железом не эффективна для восполнения запасов железа и не улучшает толерантность к физической нагрузке у пациентов с СНнФВ и дефицитом железа [728]. Поэтому она не рекомендуется для лечения дефицита железа у больных СН.

13.6. Почечная дисфункция

ХБП и СН часто сосуществуют [471, 707, 729]. У них общие факторы риска, такие как СД или гипертензия. ХБП может ухудшить функцию сердечно-сосудистой системы, вызывая гипертензию и кальцификацию сосудов. СН может ухудшить функцию почек из-за эффектов нейрогормональной и воспалительной активации, повышения венозного давления и гипоперфузии. Окислительный стресс и фиброз, вероятно, играют важную роль как патогенетические механизмы при СН с ХБП [730, 731].

Хотя ХБП и ухудшение функции почек чаще встречаются при СНсФВ по сравнению с СНунФВ и СНнФВ, возможно, из-за общих патофизиологических механизмов, они менее связаны с худшими исходами при СНсФВ, чем при СНунФВ и СНнФВ [732, 733].

ХБП является основной независимой детерминантой повышенной смертности и заболеваемости при СН [471, 734-736]. Однако существуют условия, при которых изменения уровня креатинина в сыворотке не связаны с ухудшением результатов. Когда начинают применять ингибиторы РААС, ингибиторы АРНИ или SGLT2, начальное снижение давления клубочковой фильтрации может снизить СКФ и повысить уровень креатинина в сыворотке. Однако эти изменения, как правило, проходя-

щие и возникают, несмотря на улучшение состояния пациентов и более медленное ухудшение функции почек в долгосрочной перспективе. Например, в исследовании EMPEROR-Reduced скорректированное на плацебо падение рСКФ, индуцированное эмпаглифлозином на 4-й нед., составило 2,4 мл/мин/1,73 м² для пациентов с ХБП и 2,7 мл/мин/1,73 м² для пациентов без ХБП, что соответствует снижению от исходного уровня 5,2% и 3,8%, соответственно. За этим последовало более медленное снижение рСКФ и снижение частоты комбинированных почечных исходов при применении эмпаглифлозина по сравнению с плацебо, без каких-либо различий между пациентами с ХБП или без нее на исходном уровне [109, 737].

Таким образом, в отношении начала приема ингибиторов РААС, ингибиторов АРНИ или SGLT2 временное снижение почечной функции не должно приводить к их прекращению. Повышение уровня креатинина в сыворотке крови <50% по сравнению с исходным уровнем, если он составляет <266 мкмоль/л (3 мг/дл), или снижение рСКФ <10% от исходного уровня, если рСКФ >25 мл/мин/1,73 м², можно считать приемлемым (см. Раздел 5.3 и Дополнительные материалы, табл. 8). Кроме того, что касается терапии диуретиками, небольшое и преходящее повышение уровня креатинина в сыворотке во время лечения острой СН не связано с неблагоприятными исходами, когда у пациента нет застойных явлений [108, 109, 460-462, 471, 729, 737-740].

РКИ показали, что пациенты с СН и сопутствующей ХБП подвержены более высокому риску событий, но положительные эффекты МТ аналогичны, если не выше, таковым у пациентов с нормальной функцией почек [206, 471, 741, 742]. ББ снижают смертность у пациентов с СНнФВ с умеренной (рСКФ 45-59 мл/мин/1,73 м²) и умеренно тяжелой (рСКФ 30-44 мл/мин/1,73 м²) почечной дисфункцией, в то время как в отношении пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) имеются ограниченные данные [743]. Сакубитрил/валсартан, по сравнению с эналаприлом, приводил к более медленному снижению почечной функции, несмотря на небольшое увеличение отношения альбумин/креатинин в моче, и улучшал сердечно-сосудистые исходы в одинаковой степени у пациентов с ХБП по сравнению с другими пациентами в PARADIGM-HF [127]. Ингибиторы SGLT2 приводят к более медленному снижению почечной функции по сравнению с плацебо как у пациентов с СНнФВ, так и у пациентов с ХБП [108, 109, 737, 738, 744]. Улучшение сердечного выброса после СРТ или имплантации ИЛЖ может быть связано по крайней мере с временным улучшением функции почек [471, 745, 746]. Польза ИКД может быть снижена у пациентов с тяжелой почечной дисфункцией

из-за конкурирующего риска неаритмических причин смерти [747-749].

На сегодняшний день имеется мало прямых доказательств в поддержку каких-либо рекомендаций по лечению пациентов с СН с тяжелой ХБП, из РКИ исключались пациенты с поздними стадиями ХБП, т.е. рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² (Дополнительные материалы, табл. 23). Пороговые значения для включения были ниже в недавних исследованиях: 25 мл/мин/1,73 м² в DAPA-CKD, 20 мл/мин/1,73 м² в EMPEROR-Reduced и GALACTIC-HF и 15 мл/мин/1,73 м² в VICTORIA, соответственно [109, 141, 737, 738, 750]. Несмотря на различия в исходных характеристиках между пациентами с тяжелым нарушением функции почек и остальными, при анализе подгрупп этих исследований не было отмечено взаимодействия между эффектами препарата и функцией почек [109, 141, 738, 750].

13.7. Нарушение водно-электролитного баланса: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремия

Электролитные нарушения часты у пациентов с СН и часто могут быть ятрогенными [751]. Уровень калия в сыворотке имеет U-образную связь со смертностью с самым низким риском смерти в относительно узком диапазоне от 4 до 5 ммоль/л [752-758].

Гипокалиемия определяется как уровень калия в сыворотке <3,5 ммоль/л и может наблюдаться у 50% пациентов с СН [759]. Гипокалиемия часто индуцируется введением петлевых и тиазидных диуретиков. Это может вызвать летальные желудочковые аритмии и увеличить смертность от ССЗ. Ее лечение включает использование ингибиторов РААС, калийсберегающих диуретиков и назначение пероральных добавок калия (например, таблеток хлорида калия). Когда пероральный прием невозможен, может потребоваться инфузия калия (от 20 до 40 ммоль калия в 250-1000 мл физиологического раствора). Раствор, богатый калием, следует вводить медленно через крупную вену с помощью венозного катетера.

Гиперкалиемия определяется как уровень калия в сыворотке >5 ммоль/л и может быть легкой (>5,0 до <5,5 ммоль/л), умеренной (5,5-6,0 ммоль/л) или тяжелой (>6,0 ммоль/л) [760]. Это ассоциировано с повышенным риском госпитализации и смерти [752, 753, 755, 756, 761, 762]. Гиперкалиемия может быть связана с приемом ингибиторов РААС, ХБП и повышенной абсорбцией [760]. Среди пациентов с СН распространенность гиперкалиемии в любой момент времени, по-видимому, меньше чем 5% [757], но заболеваемость намного выше, до 40% при ХСН и 73% при ХБП при продолжительности наблюдения примерно 1 год [753, 756, 757, 763-765]. В PARADIGM-HF при СН лечение сакубитрилом/

валсартаном было связано с более низким риском тяжелой гиперкалиемии по сравнению с эналаприлом [128]. Жизнеугрожающая гиперкалиемия требует немедленного лечения комбинации карбонат кальция и/или бикарбонат натрия, инсулина с глюкозой или без нее и агонистов бета-адренорецепторов (например, сальбутамол, использование не по прямому назначению в некоторых странах Европейского союза). Эти агенты способствуют поступлению калия в клетки и не увеличивают экскрецию калия. Таким образом, они дают только временное преимущество, и через несколько часов может возникнуть рецидив гиперкалиемии. Для облегчения потери калия можно назначать петлевые диуретики.

Калийсвязывающие вещества связываются с калием в желудочно-кишечном тракте, снижая его всасывание. Их можно использовать для острого и хронического снижения уровня калия. К ним относятся полистиролсульфонат натрия, кальций сульфат полистирола и гораздо лучше переносимый патиомер сорбитекс циклосиликат кальция и циркония натрия (SZC). Полистиролсульфонат натрия по-прежнему показан пациентам с анурией или тяжелой олигурией, но его не следует использовать в среднесрочной или долгосрочной перспективе, т.к. он может вызывать серьезные желудочно-кишечные побочные эффекты, включая некроз кишечника [760]. Патиомер или SZC увеличивают экскрецию калия с фекалиями и действуют главным образом в толстой кишке. Оба соединения эффективны для нормализации повышенного уровня калия, поддержания нормокалиемии с течением времени и предотвращения рецидивов гиперкалиемии, и их можно рассматривать для лечения гиперкалиемии [766-768]. (Дополнительные материалы, табл. 24).

Почечная дисфункция и гиперкалиемия являются основными причинами недостаточного использования ингибиторов РААС, в частности, АМКР, в клинической практике [342, 753, 758, 769-771]. Введение препаратов, снижающих уровень калия, патиомера или SZC, может привести к их назначению или повышению титрации у большей части пациентов. Эта гипотеза была проверена в двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ с назначением патиомера или плацебо пациентам с ХБП и гиперкалиемией или с отменой ингибиторов РААС при гиперкалиемии и с показаниями к назначению спиронолактона при СН и/или резистентной гипертензии. Патиомер с большей вероятностью снижал содержание калия в сыворотке крови и уменьшал количество эпизодов гиперкалиемии, чем начальная и повышенная титрация спиронолактона [772-775]. Продолжающаяся РКИ DIAMOND (NCT03888066) определялся вклад в клинические исходы стратегии, основанной на приеме препарата патиомер, в сравнении с плацебо, у пациентов с СНнФВ, у которых наблюдается

гиперкалиемия во время приема ингибиторов РААС или гиперкалиемия в анамнезе с последующим снижением или отменой ингибитора РААС [776, 777] (см. Дополнительные материалы, Раздел 13.1).

Гипонатриемия определяется как концентрация натрия в сыворотке <136 ммоль/л. Она часто встречается при СН и может присутствовать у 30% пациентов, госпитализированных с СН. Она отражает нейрогормональную активацию и является мощным независимым маркером неблагоприятных исходов у пациентов с острой или ХСН [778, 779].

Тяжелая гипонатриемия может вызывать неврологические симптомы (судороги, притупление сознания, делирий) из-за отека мозга и может потребовать немедленного лечения гипертоническим раствором с повышением уровня натрия в сыворотке крови на 1-2 ммоль/л в час, хотя <8 ммоль/л за 24 ч, т.к. более быстрая коррекция увеличивает риск миелолиза. В/в введение не требуется, когда гипонатриемия менее тяжелая, например, при гипонатриемии >124 ммоль/л и при отсутствии симптомов. Поскольку патогенез гипонатриемии при СН носит дилуционный характер, т.е. вызванный задержкой воды, вызванной повышенной секрецией вазопрессина, лечение основано на ограничении воды или применении антагонистов вазопрессина. Ограничение жидкости до уровня менее 800-1000 мл/сут. может быть показано для достижения отрицательного водного баланса и лечения гипонатриемии. Ограничение воды было связано с улучшением КЖ в небольшом РКИ, но с небольшим повышением уровня натрия в сыворотке в наблюдательном регистре [780, 781]. Толвартан, перорально активный селективный антагонист рецепторов аргинина вазопрессина V2, может повышать содержание натрия в сыворотке крови и диурез у пациентов с персистирующей гипонатриемией и застоем. Однако в РКИ не было показано никакого влияния на исходы [782-785] (см. Дополнительные материалы, Раздел 13.1). Инфузия гипертонического раствора в сочетании с петлевыми диуретиками ассоциировалась с повышением уровня натрия в сыворотке крови и большей диуретической эффективностью в небольших исследованиях и обсервационных исследованиях [786-788].

Гипохлоремия (<96 ммоль/л) является мощным независимым предиктором смертности у пациентов с ОСН и ХСН [439, 789-792]. Хлориды в сыворотке могут играть непосредственную роль в контроле секреции ренина и реакции на петлевые или тиазидные диуретики [439, 793]. Ингибиторы карбоангидразы ацетазолamid увеличивают реабсорбцию хлоридов, вызывая увеличение экскреции бикарбоната и натрия в проксимальных канальцах нефрона. Они могут повышать уровень хлоридов в сыворотке крови и диурез у пациентов с тяжелой СН с риском резистентности к диуретикам.

13.8. Расстройство сна и нарушения дыхания во сне

В целом ХОБЛ поражает ~20% пациентов с СН и оказывает значительное влияние на симптомы и исходы [795-797]. Из-за совпадения симптомов и признаков дифференциация СН и ХОБЛ может быть затруднена. Исследование функции легких с помощью спирометрии рекомендуется в качестве первого диагностического инструмента и должно рассматриваться у пациентов с подозрением на ХОБЛ. Для адекватной интерпретации его следует проводить у стабильных пациентов и пациентов с эуволемией, чтобы избежать застоя, связанного с обструктивными паттернами функции легких. Если есть сомнения относительно обратимости обструкции дыхательных путей, оправдано направление к пульмонологу для проведения более сложных тестов (бронхорасширяющий тест, бронхопровокационные тесты, диффузионная способность) [798, 799].

Лечение СН, как правило, хорошо переносится при ХОБЛ [800]. ББ могут ухудшить функцию легких у отдельных пациентов, но не противопоказаны ни при ХОБЛ, ни при астме, как указано в Глобальной инициативе по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) и Глобальной инициативе по астме (GINA), соответственно [801, 802]. GINA утверждает, что астма не должна рассматриваться как абсолютное противопоказание к применению кардиоселективных ББ (биспролол, метопролола сукцинат или небиволол) с учетом относительных рисков и пользы. В клинической практике рекомендуется начинать с низких доз кардиоселективных ББ в сочетании с тщательным мониторингом признаков обструкции дыхательных путей (свистящее дыхание, одышка с удлинением выдоха). Хотя ингаляционные кортикостероиды и бета-адреномиметики не тестировались у пациентов с СН, по-видимому, они не увеличивают сердечно-сосудистые события, включая СН, у пациентов с высоким риском [803, 804]. Более того, оптимальное лечение ХОБЛ может улучшить сердечную функцию [805].

Нарушение дыхания во сне встречается более чем у трети пациентов с СН и еще более распространено у пациентов с ОСН. Наиболее распространенными типами являются: центральное апноэ сна (ЦАС) (подобное дыханию Чейна-Стокса), СОАС и смешанный тип двух. Было показано, что ЦАС и СОАС связаны с худшим прогнозом при СН. СОАС связан с повышенным риском развития СН у мужчин. ЦАС является наиболее распространенной формой нарушения дыхания во сне при СНнФВ, и СНнФВ является наиболее частой причиной ЦАС [806, 807].

Пациентов с СН можно обследовать на наличие нарушений дыхания во сне. Сбор анамнеза должен включать общение с их партнерами. Анкеты играют важную роль в выявлении пациентов, входящих

в группу риска. Домашний мониторинг обычно может выявить и отличить тип апноэ во сне. Тем не менее ночная полисомнография остается решающим исследованием [807]. Использование адаптивной сервовентиляции у пациентов с СНнФВ и преимущественно ЦАС не рекомендуется, основываясь на результатах исследования SERVE-HF, которое было нейтральным в отношении комбинированной первичной конечной точки смерти от любой причины или спасательного сердечно-сосудистого вмешательства, но показало увеличение как смертности от всех причин, так и смертности от ССЗ при адаптивной сервовентиляции [808]. Трансвенозная стимуляция диафрагмального нерва тестировалась в проспективном многоцентровом РКИ с участием 151 пациента с ЦАС [809]. Первичной конечной точкой эффективности было снижение индекса апноэ-гипопноэ от исходного уровня до 6 мес., что было достигнуто у большего процента пациентов на фоне активного лечения. Другие показатели качества сна и КЖ были улучшены, и не было обнаружено различий ни в одной конечной точке безопасности между активным лечением и контролем [809]. Аналогичные результаты наблюдались у 96 пациентов с СН [810].

Пациенты с СНнФВ, рассматриваемые для лечения нарушений дыхания во сне с использованием маски для дыхательных путей с положительным давлением, должны пройти официальное исследование сна, чтобы задокументировать преобладающий тип апноэ во сне (ЦАС или СОАС). Когда нарушение дыхания во сне вызвано СОАС, можно лечить ночную гипоксемию с ночной подачей кислорода, постоянным положительным давлением в дыхательных путях, двухуровневым положительным давлением в дыхательных путях и адаптивной сервовентиляцией. Тем не менее ни одно из этих вмешательств не показало положительного влияния на исходы при СН [807]. Когда нарушение дыхания во сне вызвано ЦАС, маски для дыхательных путей с положительным давлением противопоказаны пациентам с СНнФВ [808]. У таких пациентов можно рассмотреть имплантацию стимуляции диафрагмального нерва для симптоматического облегчения.

13.9. Гиперлипидемия и гиполипидемическая терапия

В двух крупных РКИ, включавших в основном пациентов с СНнФВ, а также в метаанализе 24 РКИ не было продемонстрировано преимуществ лечения статинами в отношении сердечно-сосудистой смертности или инсульта у пациентов с СНнФВ [811, 812]. ИМ наблюдался в метаанализе исследований CORONA и GISSI-HF [813-815]. На основании имеющихся данных рутинное назначение статинов пациентам с СН без других показаний к их применению (например, ИБС) не рекомендуется. Поскольку

нет доказательств вреда для пациентов, получающих лечение статинами после возникновения СН, нет необходимости в прекращении приема статинов у уже получавших лечение пациентов.

13.10. Подагра и артрит

Гиперурикемия является частой находкой у пациентов с ХСН с распространенностью до 50% [816, 817]. Гиперурикемия может быть вызвана или усугублена лечением диуретиками и связана с симптомами, переносимостью физических нагрузок, тяжестью диастолической дисфункции и долгосрочным прогнозом [817, 818]. На каждый 1 мг/дл повышения уровня мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдается увеличение риска смертности и госпитализации по поводу СН на 4% и 28%, соответственно [819]. Как фебуксостат, так и аллопуринол снижают уровень мочевой кислоты. Тем не менее аллопуринол был связан с более низкой частотой смерти от всех причин и смерти от ССЗ по сравнению с фебуксостатом в проспективном многоцентровом двойном слепом исследовании не меньшей эффективности, включавшем 6190 пациентов с подагрой и ССЗ, 20% с СН, со средним периодом наблюдения 32 мес. [820]. Таким образом, аллопуринол рекомендуется в качестве уратснижающего препарата первого выбора у пациентов с СН без противопоказаний. Нет никаких доказательств того, что лечение, снижающее уровень мочевой кислоты, благотворно влияет на функцию ЛЖ, симптомы или исходы у пациентов с СН [821–823].

Что касается лечения острых приступов подагры, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут ухудшить функцию почек и ускорить декомпенсацию острой СН. Предпочтение следует отдавать колхицину, т.к. он вызывает меньше побочных эффектов [824]. Однако его также следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью и он противопоказан пациентам, находящимся на диализе. В экспериментальных моделях было показано увеличение уязвимости желудочков [825].

Артрит является частым сопутствующим заболеванием и частой причиной самостоятельного приема НПВП и их назначения. НПВП относительно противопоказаны и могут спровоцировать острую декомпенсацию у пациентов с СН [826]. Ревматоидный артрит связан с двукратным или трехкратным повышением риска СН и независимым повышением риска ИБС, что указывает на непосредственную роль в патофизиологии СН [827, 828]. Безопасность препаратов, модифицирующих заболевание, используемых для лечения ревматоидного артрита, при СН не установлена. Высокие дозы препаратов против фактора некроза опухоли альфа ассоциировались с ухудшением течения СН в начальных исследованиях и должны использоваться с осторожностью.

Никаких побочных эффектов не было отмечено при более низких дозах [829–831].

13.11. Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция является серьезной проблемой у пациентов с СН из-за ее связи с факторами риска ССЗ, сопутствующими заболеваниями (например, СД), образом жизни (например, малоподвижным образом жизни) и лечением (например, приемом лекарств) [832]. Эректильная дисфункция, по оценкам, встречается у 50% мужчин в возрасте ≥ 60 лет, но эректильная дисфункция может присутствовать у 81% пациентов с ССЗ в разных культурах и этнических группах [833]. Оптимальная оценка должна включать как вопросы, оценивающие наличие эректильной дисфункции, так и факторы, которые могут быть связаны с эректильной дисфункцией. Многие классы сердечно-сосудистых препаратов, особенно диуретики и ББ, вызывают эректильную дисфункцию. Однако взаимосвязь между многими современными препаратами для лечения ССЗ и эректильной дисфункцией не ясна [834]. Для лечения эректильной дисфункции ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, как правило, безопасны и эффективны у пациентов с компенсированной СН [834, 835]. Ни одно исследование не показало большей эффективности или безопасности какого-либо одного препарата по сравнению с другими. Однако ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 не следует применять у пациентов, получающих нитраты, а нитраты не следует вводить пациентам в течение 24 ч после введения силденафила или варденафила или в течение 48 ч после введения тадалафила [834].

13.12. Депрессия

Депрессия поражает 20% пациентов с СН и у половины из них протекает тяжело. Ее частота выше у женщин, она связана с худшим клиническим состоянием и неблагоприятным прогнозом [836–838]. Скрининг с использованием валидированного вопросника рекомендуется, когда есть клиническое подозрение на депрессию. Опросник депрессии Бека и шкала сердечной депрессии являются инструментами, официально утвержденными для оценки депрессии у пациентов с СН. Также можно использовать другие опросники (например, гериатрическую шкалу депрессии, шкалу депрессии Гамильтона, больничную шкалу тревоги и депрессии) [837, 838].

До сих пор нет единого мнения о наилучшей терапии пациентов с СН и депрессией. Психосоциальное вмешательство может уменьшить депрессивные симптомы, но не влияет на прогноз у пациентов с депрессией и СН [839]. Депрессивные симптомы могут улучшиться при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, но исследования, специально разработанные для оценки эффекта этих

препаратов у пациентов с СН и депрессией, не показали какого-либо значительного преимущества перед плацебо как по симптомам, так и по исходам [840, 841]. Интересно, что состояние пациентов также улучшилось в группе плацебо, что свидетельствует о важности лучшего ухода за этими пациентами. Оба исследования показали безопасность сертралина и эсциталопрама, соответственно [840, 841]. Следует избегать применения трициклических антидепрессантов для лечения депрессии при СН, поскольку они могут вызвать гипотензию, усугубление СН и аритмии [837, 838].

13.13. Злокачественные новообразования

СН возникает у больных раком в результате взаимодействия между противоопухолевой терапией,

самим раком и сердечно-сосудистым фоном пациента (факторами риска и сопутствующим ССЗ) [842-846]. Некоторые противоопухолевые методы лечения могут вызывать СН напрямую через их кардиотоксические эффекты (табл. 23) или косвенно, через другие механизмы, такие как миокардит, ишемия, системная или легочная гипертензия, аритмии или клапанные пороки [844, 845, 847-852]. СН, в свою очередь, может влиять на исходы рака, лишая пациентов эффективной противоопухолевой терапии [699]. Некоторые эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о дальнейшем взаимном взаимодействии между раком и СН: некоторые, хотя и не все, исследования показывают более высокую заболеваемость раком у пациентов с СН [853-858].

Таблица 23

Противоопухолевые средства, вызывающие СН

Химиотерапия	Показание
Антрациклиновая химиотерапия (доксорубицин, эпирубицин, даунорубицин, идарубицин)	Рак молочной железы, лимфома, острый лейкоз, саркома
HER2-таргетная терапия (трастузумаб, пертузумаб, трастузумаб эмтансин T-DM1, лапатиниб, нератиниб, тукагиниб)	Рак молочной железы HER2+ Рак желудка HER2+
Ингибиторы VEGF ИТК (сунитиниб, пазопаниб, сорафениб, акситиниб, тивозаниб, кабозантиниб, регорафениб, ленватиниб, вандетиниб) и антитела (бевацизумаб, рамуцизумаб)	ИТК VEGF: рак почки, гепатоцеллюлярный рак, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, саркома, GIST Антитела: рак молочной железы, рак яичников, рак желудка, рак желудочно-пищеводного тракта, рак толстой кишки
Многоцелевые ингибиторы киназы: ИТК BCR-ABL второго и третьего поколения (понатиниб, нилотиниб, дазатиниб, бозутиниб)	Хронический миелоидный лейкоз
Ингибиторы протеасом (карфилзомиб, бортезомиб, иксазомиб)	Множественная миелома
Иммуномодулирующие препараты (леналидомид, помалидомид)	
Комбинированные ингибиторы RAF и MEK (дабрафениб+траметиниб, вемурафениб+кобиметиниб, энкорафениб+биниметиниб)	Мутантная меланома RAF
Андрогенная депривация агонисты ГВГ (гозерелин, лейпрорелин) Антиандрогены (абиратерон)	Рак простаты, рак молочной железы
Ингибиторы контрольных точек иммунитета: ингибиторы программируемой гибели клеток 1 (ниволумаб, пембролизумаб) антицитотоксические ингибиторы белка 4, ассоциированного с Т-лимфоцитами (ипилиумаб) ингибиторы лигандов программируемой смерти 1 (авелумаб, атезолизумаб, дурвалумаб)	Меланома (метастатическая и адьювантная) Метастатический рак почки, мелкоклеточный рак легкого, мелкоклеточный рак легкого, рефрактерная лимфома Ходжкина, метастатический тройной негативный рак молочной железы, метастатический уротелиальный рак, рак печени, рак с дефицитом MMR

Сокращения: ГВГ — гонадотропин-высвобождающий гормон, ИТК — ингибитор тирозинкиназы, GIST — гастроинтестинальная стромальная опухоль, HER2 — рецептор 2 эпидермального фактора роста человека, MEK — митоген-активируемая протеинкиназа, MMR — репарация ошибочно спаренных нуклеотидов, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

Профилактика СН у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих потенциальную кардиотоксическую терапию, требует тщательного обследования и ведения пациентов до, во время и после противоопухолевой терапии, предпочтительно в контексте комплексной кардиоонкологической службы (рис. 18) [845, 859, 860]. Рекомендуется проводить базовую оценку ССР для всех пациентов, которым назначено лечение потенциально кардиотоксичными противораковыми пре-

паратами, с использованием оценки риска HFA-ICOS [846]. Базовые формы оценки ССР были разработаны для различных потенциально кардиотоксичных методов лечения рака. История СН или КМП характеризует пациентов как пациентов с очень высоким риском или с высоким риском для всех методов лечения рака, кроме антиандрогенного лечения рака предстательной железы. ФВ ЛЖ <50% является дополнительным фактором для пациентов с высоким риском, а повышенные уров-

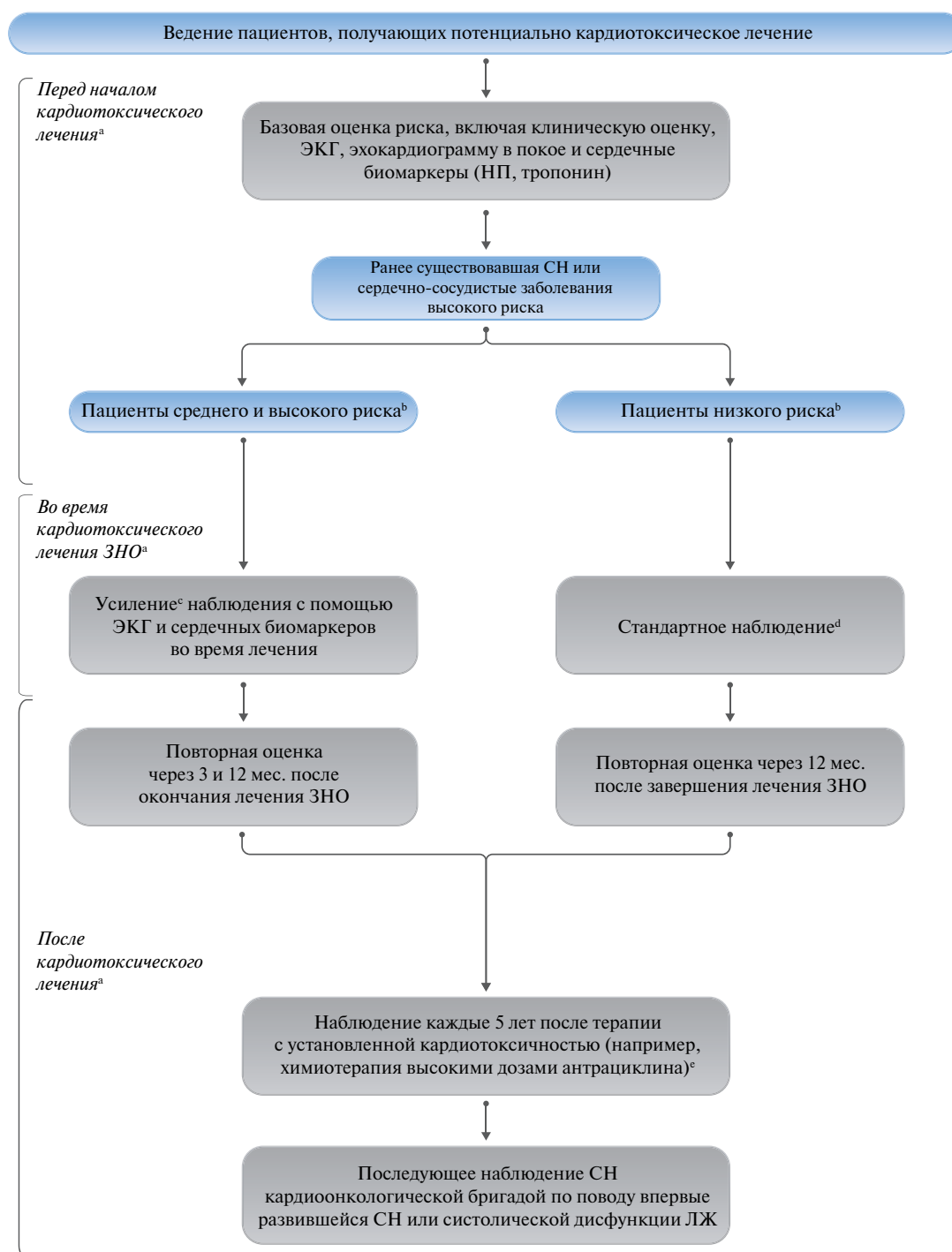


Рис. 18. Ведение пациентов со злокачественными новообразованиями и СН.

Примечание: ^a — антрациклиновая химиотерапия, трастузумаб и таргетная терапия HER2, ингибиторы VEGF, ингибиторы протеасом, комбинированные ингибиторы RAF+MEK, ^b — низкий, средний и высокий риск можно рассчитать, используя проформы исходного риска сердечно-сосудистых заболеваний HFA-ICOS [846], ^c — расширенное наблюдение предполагается на срок от 1 до 4 нед., ^d — стандартное наблюдение проводится каждые 3 мес., ^e — 5-летнее ежегодное наблюдение при последующем наблюдении — клинический осмотр каждые 5 лет с анамнезом, обследованием, уровнями НП и тропонина и эхокардиограммой [865].

Сокращения: ЗНО — злокачественные новообразования, ЛЖ — левый желудочек, НП — натрийуретический пептид, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, HER2 — рецептор 2 эпидермального фактора роста человека, HFA — Heart Failure Association, Ассоциация сердечной недостаточности, ICOS — International Cardio-Oncology Society, Международное общество кардиоонкологии, MEK — митоген-активируемая протеинкиназа, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов.

ни НП или тропонина в начале исследования являются дополнительными критериями среднего риска для большинства видов лечения рака [846].

Во время лечения рака потенциальной кардиотоксической терапией систолическую функцию ЛЖ можно контролировать с помощью ЭхоКГ. Химио-

терапия должна быть пересмотрена и лечение иАПФ и ББ (предпочтительно карведилолом) должно быть начато у пациентов с развитием систолической дисфункции ЛЖ, определяемой как абсолютное снижение ФВ ЛЖ на 10% и более до значения <50% [844, 861-864]. Общая продольная деформация может выявить сердечную дисфункцию на более ранней стадии [865, 866]. Относительное снижение глобальной продольной деформации $\geq 12\%$ сравнивали со снижением ФВ ЛЖ в проспективном РКИ у пациентов с высоким риском, получающих потенциально кардиотоксическую химиотерапию. По сравнению с лечением, основанном на ФВ ЛЖ, лечение, основанное на изменениях глобальной продольной деформации, привело к такому же снижению ФВ ЛЖ (первичная конечная точка), но с меньшим количеством пациентов, у которых развилась сердечная дисфункция в конце исследования, таким образом, предполагая полезность оценки глобальной продольной деформации (global longitudinal strain) для раннего выявления кардиотоксичности [867]. Обнадешивающие результаты для раннего выявления сердечной дисфункции также были получены при мониторинге биомаркеров, таких как НП и тропонин [868, 869]. Пациенты, получающие иммунотерапию ингибиторами иммунных контрольных точек, подвержены повышенному риску миокардита и должны находиться под наблюдением для выявления связанных симптомов и признаков, а также еженедельной оценки сердечного тропонина в течение по крайней мере первых 6 нед. терапии и во время ведения, соответственно [870].

Сроки процедур визуализации и оценки биомаркеров зависят от противоопухолевого лечения и профиля риска пациента (рис. 18) [865]. В целом все пациенты, которым назначена потенциальная кардиотоксическая терапия, должны пройти базовую оценку, которая определит уровень риска кардиотоксичности (низкий, средний или высокий), а также интенсивность мониторинга и последующего наблюдения во время и после лечения рака [865]. Выжившие после рака, подвергшиеся потенциально кардиотоксичной терапии, должны находиться под периодическим наблюдением в течение длительного времени, поскольку СН может развиваться через несколько лет после лечения рака [865, 871].

Рекомендации по ведению больных раком и СН

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендуется, чтобы онкологические больные с повышенным риском кардиотоксичности, определяемым наличием в анамнезе или факторами риска ССЗ, предшествующей кардиотоксичностью или воздействием кардиотоксических агентов, перед запланированной противоопухолевой терапией проходили оценку сердечно-сосудистой системы, предпочтительно кардиологом с опытом/интересом в области кардио-онкологии.	I	C

Лечение иАПФ и ББ (предпочтительно карведилолом) следует рассматривать у онкологических больных, у которых развивается систолическая дисфункция ЛЖ, определяемая как снижение ФВ ЛЖ на 10% и более до значения <50%, во время химиотерапии антрациклинами [861, 862].	Ila	B
Базовую оценку сердечно-сосудистого риска следует проводить у всех больных раком, которым назначено противораковое лечение, потенциально способное вызвать сердечную недостаточность [846, 865].	Ila	C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ББ — бета-адреноблокаторы, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ЛЖ — левый желудочек, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса.

13.14. Инфекция

Инфекционные заболевания могут усугублять симптомы СН и быть провоцирующим фактором для ОСН [872, 873]. Тяжелый сепсис и пневмония могут вызывать повреждение миокарда и угнетать сердечную функцию, приводя к сердечной дисфункции и СН, и этот риск выше у пациентов с СН в анамнезе [873-875]. Совсем недавно пандемия COVID-19 стала основной причиной заболеваемости и смертности, а также декомпенсации СН [873, 876-878]. Доступны конкретные рекомендации [879]. Общие рекомендации, касающиеся инфекций, приведены в таблице 24.

Таблица 24

Инфекционные осложнения у пациентов с СН

Пациенты с СН подвергаются повышенному риску инфекций и имеют худшие результаты после инфицирования.
Телемониторинг позволяет избежать рисков заражения, вызванного тесным контактом. Это полезно в условиях пандемии.
Телемониторинг может быть реализован для наблюдения за пациентами в условиях пандемии.
Во время пандемий пациентов с СН следует обследовать на инфекции во время госпитализации, в случае экстренной госпитализации или перед плановой госпитализацией.
Тщательная оценка жидкостного статуса, помимо клинических признаков СН, обязательна при госпитализации больных с сопутствующим сепсисом. Повторные измерения диаметра нижней полой вены и коллапса с помощью эхокардиографии могут быть использованы для оценки жидкостного статуса.
ОМТ (включая ББ, иАПФ, БРА или АРНИ, АМКР и SGLT2) следует продолжать у пациентов с хронической СН, когда это позволяют АД и гемодинамические условия, и с учетом лекарственного взаимодействия с терапией, связанной с инфекцией, и профилем побочных эффектов.

Сокращения: АД — артериальное давление, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокатор рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

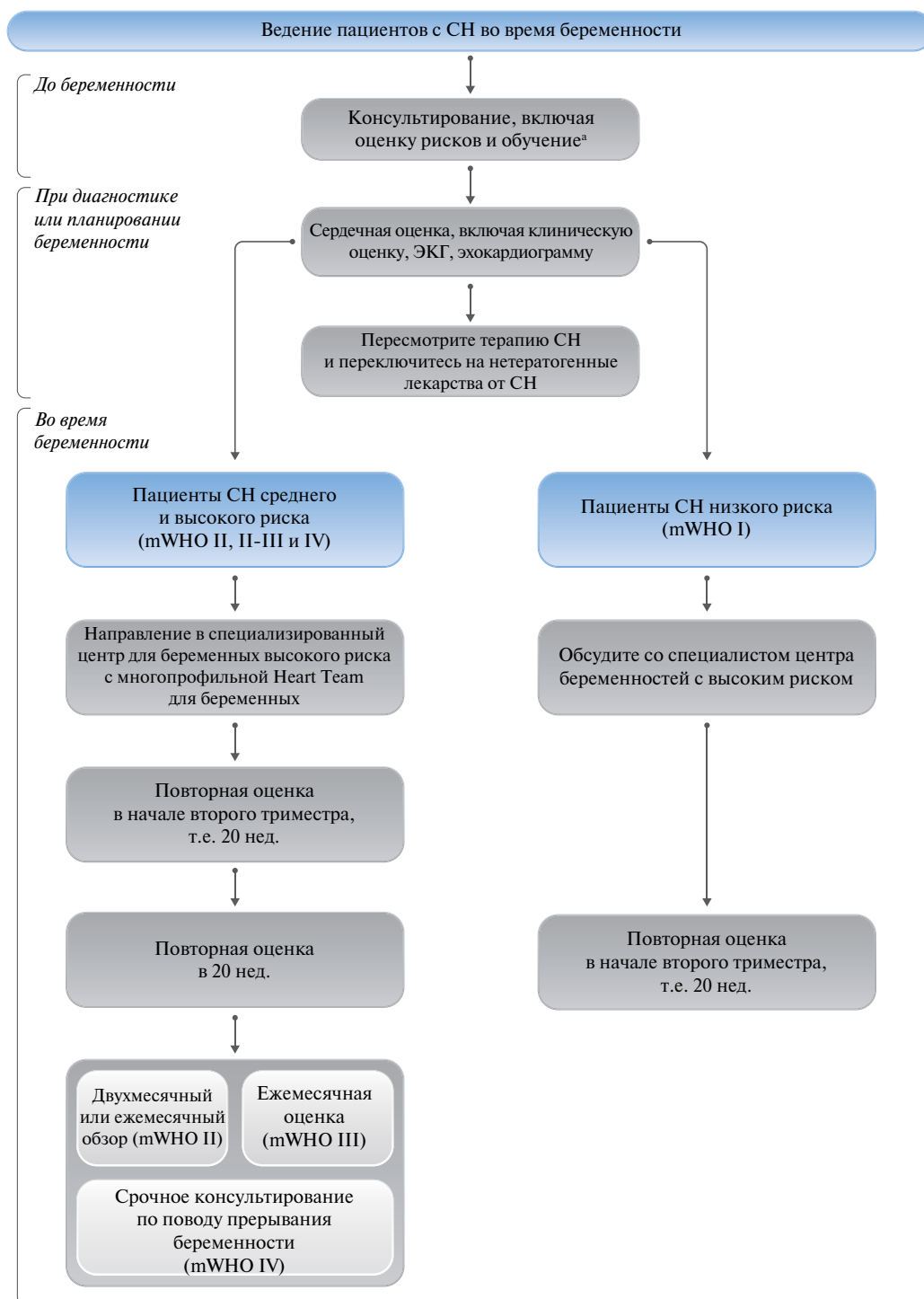


Рис. 19. Ведение пациентов с СН до и во время беременности.

Примечание: ^a — рекомендации относительно контрацепции, лекарств от СН; обратиться к специалисту по СН при планировании беременности.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, mWHO — модифицированный класс Всемирной организации здравоохранения.

Вакцинация против гриппа ассоциирована со снижением риска смерти от всех причин у пациентов с СН в обсервационных исследованиях и ретроспективных анализах [880-882]. Вакцинация против гриппа и пневмококка, а также вакцинация против COVID-19, если она доступна, должна быть рассмотрена у пациентов с СН [879, 883].

14. Особые состояния

14.1. Беременность

14.1.1. Беременность у пациентов с пред-существующей СН

Женщины с предшествующей СН имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с беременностью, включая декомпенсацию СН. Пациентки с умеренным и высоким риском в соответствии с модифицированным классом III-IV Всемирной организации здравоохранения (mWHO) должны быть направлены в специализированный центр с многопрофильной командой, специализированной по кардиологии и ведению беременных с высокими рисками [884]. Алгоритм ведения пациенток с СН до и во время беременности описан на рисунке 19.

Ведение перед беременностью включает в себя модификацию существующих лекарств от СН, чтобы избежать вреда для плода. иАПФ, БРА, АРНИ, АМКР, ивабрадин и ингибиторы SGLT2 противопоказаны и должны быть отменены до зачатия под тщательным клиническим и ЭхоКГ контролем. Следует продолжать прием ББ и заменить их на бета-1-селективные блокаторы (бисопролол, метопролол сукцинат). Гидралазин, пероральные нитраты и метилдопа могут быть назначены при необходимости. Пациенткам с СН и ФП рекомендуется терапевтическая антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином (НМГ) в первом и последнем триместрах и АВК с обычными целевыми международными нормализованными отношениями (МНО) или НМГ во втором триместре. Следует избегать применять новые оральные антикоагулянты [884].

Обследование пациенток с СН до беременности или при появлении новой беременности должно включать клиническую оценку (симптомы, клиническое обследование, АД, SaO₂), ЭКГ и ЭхоКГ в покое. Методы родоразрешения должны планироваться кардиологами, акушерами и анестезиологами примерно в 35 нед. междисциплинарной Heart Team для беременных. Необходимо проводить оценку раз в 2 мес. для женщин в группе mWHO II-III и ежемесячную оценку женщин с ранее существовавшей СН в группе mWHO III. Беременные женщины с прогрессирующей СН (ФВ ЛЖ <30%, III-IV ФК по NYHA) в mWHO IV могут быть направлены в специализированный центр для консультирования по по-

воду прерывания беременности. Решение о методах родоразрешения может планироваться кардиологами, акушерами и анестезиологами на сроке около 35 нед. в междисциплинарной Heart Team для беременных и обсуждаться с пациенткой [884].

14.1.2. Дебют СН во время беременности

Повышенные требования к функции желудочков в связи с увеличением объема циркулирующей крови и сердечный выброс при беременности могут выявить ранее существовавшие, но ранее не диагностированные причины СН, такие как КМП и заболевания клапанов [885]. Симптомы чаще проявляются во втором триместре, когда потребность в увеличении сердечного выброса наиболее высока. Серьезные эмоциональные стрессовые эпизоды во время беременности и родов также могут вызывать синдром такоубо [884, 885].

ПКМП представляет собой СН, вторичную по отношению к систолической дисфункции ЛЖ, обычно проявляющуюся до снижения ФВ ЛЖ <45%, возникающую ближе к концу беременности (третий триместр) или в первые месяцы после родов без какой-либо другой идентифицируемой причины. Большинство случаев ПКМП диагностируется после родов. В основном в Южной Африке и 1:1500 в Германии [643]. Проспективные большие когортные исследования сообщают о 6-мес. смертности в диапазоне от 2,0% в Германии до 12,6% в когорте из 206 пациентов с ПКМП в Южной Африке [643].

ПКМП часто проявляется острой СН, но также может проявляться желудочковыми аритмиями и/или остановкой сердца. ФВ ЛЖ <30%, выраженная дилатация ЛЖ, конечно-диастолический диаметр ЛЖ >6,0 см и вовлечение ПЖ связаны с неблагоприятными исходами [643]. Восстановление сердечной деятельности может произойти в первые 3-6 мес., хотя оно может быть отсрочено до 2 лет. Показатели выздоровления варьируются в зависимости от региона, от 75% до <50% [886-888].

Обследование и ведение беременных с СН зависит от клинических условий и тяжести течения. Рекомендуется детальная оценка сердца с ЭхоКГ, определением уровня НП, ультразвуковым исследованием плода и мониторингом плода. В случаях новой СН или при наличии диагностической неопределенности можно рассмотреть возможность проведения МРТ без контраста.

Более легкие случаи можно лечить пероральными диуретиками, ББ, гидралазином и пероральными нитратами. Беременные женщины с признаками острой СН нуждаются в срочной госпитализации. В случае ПКМП с тяжелой СН и кардиогенным шоком, требующим инотропной или вазопрессорной поддержки, рекомендуется перевод в передовой центр СН, где можно выполнить имплантацию

ЭКМО, иЛЖ и/или ТС. Следует рассмотреть вопрос о срочном родоразрешении путем кесарева сечения (независимо от срока беременности) с немедленной доступностью МПК.

Адренергические агенты (добутамин, адреналин) могут оказывать вредное воздействие [889]. Когда пациент с ПКМП гемодинамически нестабилен, можно рассмотреть возможность назначения левосимендана или МПК. Имплантация иЛЖ в качестве "моста" к трансплантации или "моста" к восстановлению следует рассматривать в рефрактерных случаях кардиогенного шока [643]. Бромокриптин был предложен для пациентов с острым ПКМП для снижения продукции расщепленного фрагмента пролактина 16 кДа, что может способствовать патофизиологии ПКМП. Бромокриптин был испытан в РКИ с участием 63 пациентов, в котором сравнивали его длительное лечение в течение 8 нед. с краткосрочным лечением в течение 1 нед. Это было связано с восстановлением функции ЛЖ, без различий между двумя режимами и в соответствии с результатами предыдущего международного регистра ПКМП [890, 891]. Можно рассмотреть возможность применения бромокриптина для лечения ПКМП. Если лечение начато, следует учитывать неблагоприятные последствия лечения, включая тромбоз глубоких вен и прекращение лактации. Поэтому оно должно сопровождаться профилактической (или терапевтической) антикоагулянтной терапией.

14.2. Кардиомиопатии

14.2.1. Эпидемиология и диагностика

КМП могут быть унаследованы (генетические/семейные) и/или приобретены. Их также можно ускорить с помощью модификаторов заболевания [892-894]. Это гетерогенная группа заболеваний, которые являются основными причинами СН [895]. По оценкам, распространенность ДКМП составляет от 1 на 250 до 1 на 500 населения в целом, ГКМП колеблется от 1 на 500 до 1 из 5000, а АДПЖ, по оценкам, присутствует примерно у 1 из 1000 до 1 из 5000 человек [895, 896].

Прямые причины КМП включают патогенные варианты генов (мутации), токсины, аутоиммунитет, болезни накопления, инфекции и тахикардии. Модификаторы заболевания, состояния, которые могут усугубить или спровоцировать КМП, включают эпигенетические факторы и приобретенные модификаторы, такие как беременность и большинство сопутствующих ССЗ. Важно учитывать это ключевое взаимодействие между генетическими и приобретенными причинами во время диагностического исследования [897]. Идентификация приобретенной причины КМП не исключает основной патогенный вариант гена, тогда как последний может потребовать дополнительной приобретенной причины и/или модификатора заболевания, чтобы проявиться клинически. Наиболее распространенные причины и модификаторы заболевания показаны в таблице 25.

Ключевые элементы диагностического обследования всех пациентов с СН и КМП представлены в таблице 26 [892, 894, 895, 898, 899]. Особенности диагностики и лечения приведены в таблицах 27-29. Клинический анамнез, лабораторные тесты и визуализация являются исследованиями первой линии. ЭхоКГ занимает центральное место в диагностике и мониторинге ГКМП, ДКМП и АДПЖ. МРТ дает более подробную морфологическую и прогностическую информацию и должна выполняться на исходном уровне. Распространенность генных мутаций может варьироваться в зависимости от морфологического фенотипа или основной приобретенной причины. Генные мутации встречаются в 40% случаев ДКМП, в 60% случаев ГКМП и в 15% случаев вызванных химиотерапией, алкогольных или перинатальных КМП [895, 898, 900-905]. Распространенность генетических мутаций составляет >10% также и при несемейной ДКМП [898, 906]. Обнаружение варианта патогенного гена у пациента с КМП позволяет лучше прогнозировать исход и прогрессирование заболевания, может способствовать установлению показаний к имплантации устройства и информированному семейному консультированию.

Таблица 25

Возможные причины и модификаторы заболевания наиболее частых КМП

	Причина	Модификатор болезни	Фенотип
Генетические мутации			
LMNA	×		ДКМП
TTN	×	×	ДКМП, (ГКМП)
RBM20	×		ДКМП
MYH7	×		ДКМП, ГКМП
MYPC	×		ДКМП, ГКМП
TNNT	×		ДКМП, ГКМП
PLN	×		ДКМП, ГКМП, АДПЖ
DSP	×	×	АДПЖ, ДКМП, миокардит
SCN5a	×	×	АДПЖ, (ДКМП)
Тропомиозин-1	×		ДКМП
Гемохроматоз (ген HFE, C282Y)	×		ГКМП, ДКМП
Галактозидаза-A (болезнь Фабри)	×		ГКМП
Нейромышечные заболевания			
Мышечная дистрофия Дюшенна, мышечная дистрофия Беккера, миотоническая дистрофия	×		ДКМП
Синдромные расстройства			
Митохондриальные X-сцепленные мутации	×		ДКМП
Приобретенные заболевания			
Инфекции (вирусы)	×	×	Миокардит, ДКМП
Иммуноопосредованные заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, дерматомиозит)	×	×	Миокардит, ДКМП
Токсичные (алкоголь, амфетамины, кокаин)	×	×	ДКМП, миокардит
Лекарственные препараты (антрациклины, трастузумаб, ингибиторы иммунных контрольных точек)	×	×	ДКМП, миокардит
Перегрузка (гемохроматоз)	×	×	ГКМП, ДКМП
Перипартум (беременность)	×	×	ДКМП
Сопутствующие заболевания с возможным взаимодействием с генными мутациями и влияние на фенотип и исход			
Тахикардия	×	×	ДКМП
Сахарный диабет	×	×	ДКМП, ГКМП
Артериальная гипертензия	×	×	ДКМП, ГКМП
Гипо- и гипертиреоз		×	ДКМП, ГКМП, миокардит

Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, DSP — десмоплакин, LMNA — ламин A/C, MYH7 (ген) — 7 тяжелая цепь миозина, MYPC — миозин-связывающий белок C, PLN — фосфоламбан, RBM20 — мотив связывания рибонуклеиновой кислоты 20, SCN5a — альфа-единица 5 натриевого канала, TTN — тайтин, TNNT — тропонин-T.

Таблица 26

Начальная диагностическая оценка у пациентов с подозрением на КМП

Анамнез, включая подробные вопросы о любых системных заболеваниях, токсических агентах (химиотерапия, алкоголь, наркотики), а также семейный анамнез сердечных или нервно-мышечных заболеваний или внезапная сердечная смерть у членов семьи в молодом возрасте (<50 лет).

Лабораторные исследования, включая сердечные и мышечные ферменты, функцию печени и почек, гемоглобин, количество лейкоцитов (включая дифференциальный подсчет лейкоцитов для выявления эозинофилии), натрийуретические пептиды, тесты функции щитовидной железы, статус железа и маркеры системных аутоиммунных заболеваний (вЧСРБ, антиядерные антитела, растворимый рецептор ИЛ-2).

Стандартная ЭКГ в 12 отведениях и эхокардиография для выявления аритмий и оценки структуры и функции сердца, а также сопутствующих аномалий.

Инвазивная коронарография или КТКА для исключения значительной ИБС у пациентов с сердечной дисфункцией.

МРТ-изображение с секвенированием T1 и T2 и LGE для визуализации структурных изменений, накопления, инфильтрации, воспаления, фиброза и рубцевания.

Генетическое консультирование и генетическое тестирование следует проводить в зависимости от возраста, семейного анамнеза, сердечного фенотипа.

24 или 48-часовое амбулаторное мониторирование ЭКГ для выявления предсердных и желудочковых аритмий.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛ-2 — интерлейкин-2, КТКА — компьютерная томография с ангиографией коронарных артерий, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиограмма, LGE — позднее усиление гадолинием.

Таблица 27

**ДКМП или гипокинетическая недилатационная КМП:
особенности диагностики и лечения**

Диагностические критерии и определения [894, 895] ДКМП характеризуется дилатацией ЛЖ и систолической дисфункцией при отсутствии известных аномальных условий нагрузки или значительной ИБС. ГНКМП характеризуется глобальной систолической дисфункцией ЛЖ или бивентрикулярной системы (ФВ ЛЖ <45%) без дилатации при отсутствии известных аномальных условий нагрузки или значительной ИБС. ДКМП и ГНКМП можно считать "семейными", если у двух или более родственников первой или второй степени есть ДКМП или ГНКМП, или у родственника первой степени родства есть подтвержденная вскрытием ДКМП и внезапная смерть в возрасте <50 лет.
Генетическое консультирование и тестирование [892, 894, 898, 916] Показание. Все пациенты с диагнозом ДКМП или ГНКМП и все взрослые родственники первой линии пациентов с ДКМП или ГНКМП и определенной мутацией, вызывающей заболевание, независимо от их фенотипа, для выявления генетически пораженных лиц на доклинической фазе. Взрослые родственники первой степени родства должны проходить обследование каждые 5 лет или реже, если им меньше 50 лет или обнаруживаются недиагностические аномалии. Клиническая оценка, ЭКГ, эхокардиография и, возможно, МРТ должны быть выполнены у ближайших родственников пациентов. Может выявить пациентов с ДКМП или ГНКМП с самым высоким риском аритмии и/или заслуживающих другого специфического лечения. Раннее выявление бессимптомных родственников может привести к раннему лечению и предотвращению прогрессирования СН, а также к надлежащему генетическому консультированию. Минимальный набор генов^a: <i>TTN</i>, <i>LMNA</i>, <i>MHC</i>, <i>TNNT2</i>, тропонин-С, <i>MYPC</i>, <i>RBM20</i>, <i>PLN</i>, альфа-единица натриевого канала, <i>BAG3</i>, актин альфа сердечной мышцы, нексинин, тропомиозин-1, винкулин. Использование дополнительного секвенирования для анализа очень большой панели генов может быть рассмотрено при наличии четкого семейного анамнеза или структурного фенотипа, предпочтительно в сочетании с семейной сегрегацией.
Эндомиокардиальная биопсия [97, 907, 917-919] Показание. При подозрении на фенотипы, требующие специфического лечения (например, гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, саркоидоз, васкулит, СКВ, другие системные, аутоиммунные воспалительные состояния или болезни накопления). Количество образцов. Минимум 5, но возможно и 7 образцов: 3 на патологию, 2 на инфекцию (ДНК, ПЦР) и 2 на РНК-вирусы/репликацию вируса [918, 919]. Этиология. Поиск распространенных кардиотропных вирусов (парвовирус В19, HHV4, HHV6, энтеровирусы, аденовирус и коксаки) с помощью количественной орПЦР. Если возможно, необходимо оценить вирусную мРНК для активной репликации вируса. Дальнейшая оценка, если указано: ЦМВ, ВИЧ, <i>Borrelia burgdorferi</i> (болезнь Лайма), <i>Coxiella burnetii</i> (ку-лихорадка), <i>Trypanosoma cruzi</i> (болезнь Шагаса) и SARS-CoV-2. Иммуногистохимия. Количественное определение CD3-, CD4-, CD8- или CD45-окрашивающих лимфоцитов и макрофагов CD68 на мм²; анти-HLA-DR. Гистология. Окраска гематоксилином и эозином, оценка фиброза с помощью трихрома Массона и пикросириус красного, выявление амилоидных фибрилл с помощью конго красного.
Терапевтические опции [895, 917] Лечение СН при СНнФВ (см. Разделы 5 и 6). Мутация <i>LMNA</i>^b, <i>RBM20</i>, <i>PLN</i> и <i>FLN</i>. Более высокий риск внезапной сердечной смерти: следует рассмотреть ранние показания к первичной профилактике с помощью имплантации ИКД (учитывая подробно описанные факторы риска) [920]. Мутация <i>TTN</i>. Более высокая частота обратного ремоделирования ЛЖ (до 70%), но более высокий риск предсердных и желудочковых тахикардий. Болезнь Лайма (<i>Borrelia</i>). Лечение доксициклином. Болезнь Шагаса (<i>Trypanosoma cruzi</i>). Специфическое лечение в соответствии с текущими рекомендациями [921, 922]. Аутоиммунный/воспалительный. Рассмотрите иммуносупрессивную терапию при гигантоклеточном миокардите, эозинофильном миокардите, саркоидозе или васкулите, а также у тщательно отобранных пациентов с повышенным сердечным воспалением неизвестного происхождения на основании междисциплинарного консультирования (кардиология и иммунология).
Примечание: ^a — этот список генов не является исчерпывающим и со временем будет меняться по мере увеличения знаний о патогенности. Свяжитесь с генетическим отделом, чтобы узнать, какую основную панель генов они используют, ^b — факторы риска у пациентов с подтвержденной мутацией <i>LMNA</i>: НЖТ во время амбулаторного мониторингирования ЭКГ, ФВ ЛЖ <45% при первом обследовании, мужской пол и не миссенс-мутации (вставки, делеции, укорочения или мутации, влияющие на сплайсинг). Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ГНКМП — гипокинетическая недилатационная кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСБ — миозин-связывающий белок С, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, орПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, СКВ — системная красная волчанка, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭКГ — электрокардиограмма, BAG3 — Bcl2-ассоциированный атаноген 3, FLN — филамин, HHV — вирус герпеса человека, HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген-изотип DR, LMNA — ламин А/С, MHC — тяжелая цепь миозина, PLN — фосфоламбан, RBM20 — протеин 20, связывающий рибонуклеиновую кислоту, SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2, TNNT — тропонин-Т, TTN — тайтин.

Таблица 28

ГКМП: особенности диагностики и лечения

Определение [895, 896, 923]

Толщина стенки >14 мм в одном или нескольких сегментах миокарда ЛЖ недостаточно объясняется исключительно аномальными условиями нагрузки. ВТЛЖ ≥ 30 мм рт.ст. в покое или при физической нагрузке, асимметричная гипертрофия или увеличение LGE в очаговом паттерне средней стенки в наиболее гипертрофированном сегменте также указывают на наличие ГКМП.

Ее можно считать семейной, когда обнаруживаются два или более родственников первой или второй степени с ГКМП или родственник первой степени с подтвержденной аутопсией ГКМП и внезапной смертью в возрасте <50 лет.

Дифференциальная диагностика

Это может быть затруднено при физиологической гипертрофии, вызванной интенсивными спортивными тренировками, тяжелой гипертензией или аортальным стенозом, а также при изолированной гипертрофии перегородки. Рассмотрите генетический ГКМП, если степень гипертрофии ЛЖ непропорциональна приобретенному триггеру.

При обнаружении увеличения толщины межпредсердной перегородки, атриовентрикулярного клапана и/или свободной стенки ПЖ следует рассматривать амилоидоз как причину (см. Раздел 14.6).

Генетическое консультирование и тестирование

Показание. Должно предлагаться всем пациентам с диагнозом ГКМП для выявления возможной лежащей в основе генетической причины и всем взрослым родственникам первой степени родства пациентов с ГКМП и определенной мутацией, вызывающей заболевание, независимо от их фенотипа, для выявления генетически пораженных лиц на доклинической фазе.

Клиническое обследование, ЭКГ и эхокардиография должны быть выполнены у ближайших родственников, имеющих ту же определенную мутацию, вызывающую заболевание, что и у исходного пациента.

Если у основного пациента не выявляется определенная генетическая мутация или генетическое тестирование не проводится, следует рассмотреть клиническую оценку с помощью ЭКГ и эхокардиографии у взрослых родственников первой степени родства и повторять ее каждые 2-5 лет или чаще, если присутствуют недиагностические аномалии.

Минимальный набор генов^a (мутация саркомерного гена до 60% случаев): *TTN*, *LMNA*, *MHC*, *TNNT*, *Troponin-C*, *MYPC*, *RMB20*, *PLN*, альфа-единица натриевого канала, *BAG3*, актин альфа сердечной мышцы, нексинин, тропомиозин-1, Винкулин [898, 924-926].

Использование дополнительного секвенирования для анализа очень большой группы генов может быть рассмотрено при наличии четкого семейного анамнеза или структурного фенотипа, предпочтительно в сочетании с семейной сегрегацией.

Конкретные условия.

Мышечная слабость: рассмотрите митохондриальные X-сцепленные мутации, нарушения накопления гликогена, мутации *FHL1*, атаксию Фридрейха.

Синдромные состояния (когнитивные нарушения, нарушения зрения, опущение век): рассмотрите митохондриальные X-сцепленные мутации, синдром Нунан, болезнь Данона.

Пятна цвета "кофе с молоком" (лентиги): подозрение на синдром Леопарда/Нунана.

Эндомиокардиальная биопсия

Показание. Ее можно рассматривать, когда исходная клиническая оценка предполагает воспаление сердца или болезнь накопления, которые не могут быть диагностированы другими способами [896] (см. также Раздел 14.6).

Терапевтические возможности [895, 896, 923]**При обструкции ВТЛЖ**

Избегайте гиповолемии (обезвоживания), артериальных и венозных расширителей (нитраты и ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа) и дигоксина.

Используйте не сосудорасширяющие ББ или используйте верапамил, если ББ не переносятся или неэффективны.

Низкие дозы петлевых или тиазидных диуретиков следует использовать с осторожностью, чтобы уменьшить одышку, связанную с обструкцией ВТЛЖ, но избегая гиповолемии.

Инвазивное лечение (перегородочная редукционная терапия путем алкогольной аблации или миоэктомии) в опытных центрах может быть рассмотрено у пациентов с обструкцией ВТЛЖ в покое или максимально спровоцированной ≥ 50 мм рт.ст. и/или у которых сохраняются симптомы (III или IV ФК по NYHA, обмороки), несмотря на ОМТ.

Новые лекарства или устройства могут рассматриваться, как только они станут доступны [909, 927].

Симптоматический без обструкции ВТЛЖ

Осторожное использование низких доз петлевых или тиазидных диуретиков во избежание гиповолемии. Верапамил/дилтиазем, если ФВ ЛЖ $>50\%$, и ББ не переносятся или неэффективны.

Показания к ИКД

Основано на моделях риска внезапной сердечной смерти [928-930].

Рассмотрите возможность имплантации ИКД, если:

- семейный анамнез внезапной сердечной смерти у одного или нескольких родственников первой степени в возрасте до 40 лет или внезапной сердечной смерти у родственника первой степени родства с подтвержденной ГКМП в любом возрасте;
- НЖТ;
- необъяснимый обморок [931].

Болезнь Фабри

Заместительная терапия ферментами (дефицит альфа-галактозидазы А) [895].

Амилоидоз. См. Раздел 14.6 и рисунок 21.

Примечание: ^a — список генов не является исчерпывающим и со временем будет меняться по мере увеличения знаний о патогенности. Свяжитесь с генетическим отделом, чтобы узнать, какую основную панель генов они используют.

Сокращения: ББ — бета-адреноблокаторы, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, НЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, BAG3 — Bcl2-ассоциированный атаноген 3, LGE — позднее усиление гадолинием, LMNA — ламин А/С, MHC — тяжелая цепь миозина, MYPC — миозин-связывающий белок С, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, PLN — фосфоламбан, RMB20 — протеин 20, связывающий рибонуклеиновую кислоту, TNNT — тропонин-Т, TTN — тайтин.

Таблица 29

Аритмогенная КМП: особенности диагностики и лечения [912, 915, 932]

Определение
Наследственное заболевание сердечной мышцы, характеризующееся прогрессирующим фиброзно-жировым замещением миокарда ЛЖ, которое может служить субстратом для желудочковых аритмий, необъяснимых обмороков и/или внезапной сердечной смерти. Вовлечение ЛЖ и систолическая дисфункция встречаются более чем у 30% пациентов с АДПЖ, поэтому их фенотип может частично совпадать с ДКМП.
Диагноз [933]
На основании оценки комбинации генетических факторов (в большинстве случаев аутосомно-доминантные десмосомные мутации), документирования желудочковых аритмий и критериев визуализации (эхокардиография и МРТ) дисплазии ЛЖ с фиброзно-жировым замещением, подтвержденным или не подтвержденным ЭМБ. Специфические отклонения ЭКГ могут присутствовать или отсутствовать.
Генетическое консультирование/тестирование [898, 912]
Показание. Должна быть предложена всем пациентам с подозрением на АДПЖ и должна быть предложена всем взрослым родственникам первой степени родства пациентов с АДПЖ и определенной мутацией, вызывающей заболевание, независимо от их фенотипа, чтобы выявить генетически пораженных лиц на доклинической фазе. Генетический семейный скрининг также может быть показан в целях стратификации риска аритмий. Клиническое обследование, ЭКГ, эхокардиография и, возможно, МРТ должны быть выполнены у родственников первой степени родства, у которых имеется такая же определенная мутация, вызывающая заболевание, как и у исходного пациента. Если у основного пациента не выявляется определенная генетическая мутация или генетическое тестирование не проводится, следует рассмотреть клиническую оценку с помощью ЭКГ и эхокардиографии у взрослых родственников первой степени родства и повторять ее каждые 2-5 лет или чаще, если присутствуют недиагностические аномалии.
Минимальный набор генов: Десмосомы, в основном с изолированным поражением ЛЖ: плакоглобин, <i>DSP</i> , <i>PKP2</i> , <i>DSG2</i> и <i>DSC2</i> ^a . При частом поражении ЛЖ/ДКМП: в частности, варианты <i>DSP</i> , <i>FLNC</i> , <i>SCN5A</i> , <i>TMEM43</i> , <i>FLN</i> , <i>LDB3</i> , десмин, α -актинин, <i>BAG3</i> , <i>NKX2-5</i> , <i>RBM20</i> , <i>SCN5A</i> , <i>KCNQ1</i> , <i>KCNH2</i> , <i>TRPM4</i> или <i>PLN</i> . Если легкая гипертрофия ЛЖ: рассмотрите варианты <i>TNNT</i> . Кожные аномалии, ладонный и подошвенный гиперкератоз: рассмотрите редкие рецессивные мутации, ведущие к синдрому Карвахала и болезни Наксоса. Плакоглобин (<i>JUP</i>). Представление о миокардите по результатам МРТ сердца при АДПЖ: рассмотрите варианты гена <i>DSP</i> [934, 935].
Эндомиокардальная биопсия
Это должно быть зарезервировано для тщательно отобранных случаев после того, как все неинвазивные исследования были оценены. Фиброжировое замещение с фиброзом замещающего типа или без него при биопсии перегородки ЛЖ является характерной находкой. ЭМБ имеет низкую чувствительность для диагностики АДПЖ в случаях очагового распространения.
Терапевтические варианты лечения
Лечение СН при развитии СНнФВ (см. Разделы 5 и 6). Следует избегать спортивных состязаний, ограничить активность в свободное время [936]. У пациентов с желудочковыми аритмиями: ББ следует титровать до максимально переносимой дозы в качестве терапии первой линии. Амiodарон можно рассматривать в качестве дополнения к ББ или если ББ противопоказаны или не переносятся; имплантация ИКД показана, если в анамнезе была прерванная внезапная сердечная смерть или устойчивая и/или гемодинамически плохо переносимая желудочковая тахикардия [910-912]. У пациентов без желудочковых аритмий: ИКД можно рассмотреть (см. Раздел 6.1) даже у пациентов с мутациями гена <i>LMNA</i> или <i>FLNC</i> и ФВ ЛЖ <45% [912].
Сокращения: АДПЖ — аритмогенная дисплазия правого желудочка, ББ — бета-адреноблокаторы, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛЖ — правый желудочек, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомиокардальная биопсия, BAG3 — Bcl2-ассоциированный атаноген 3, DSC2 — десмоколлин 2, DSG2 — десмоглеин 2, DSP — десмоплакин, FLN — филамин, FLNC — филамин С, JUP — соединение плакоглобина, KCNH2 — член 2 подсемейства Н калиевых потенциалзависимых каналов, KCNQ1 — член 1 подсемейства Q калиевых потенциалзависимых каналов, LDB3 — связывание домена LIM 3, LMNA — ламин А/С, NKX2-5 — связанный с фактором транскрипции NK2, локус 5, PKP2 — плакофилин 2, PLN — фосфоламбан, RBM20 — мотив связывания рибонуклеиновой кислоты 20, SCN5A — альфа-субъединица 5 натриевого канала, TMEM43 — трансмембранный белок 43, TNNT — тропонин-Т, TRPM4 — переходный рецепторный потенциал катионного канала подсемейства М, член 4.

Эндомиокардальная биопсия (ЭМБ) с иммуногистохимическим количественным определением воспалительных клеток остается золотым стандартом исследования для выявления воспаления сердца. Это может подтвердить диагноз аутоиммунного заболевания у пациентов с ДКМП и подозрением на гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, васкулит и саркоидоз [893, 907]. Это также может помочь в диагностике заболеваний накопления, включая амилоидоз или болезнь Фабри, если визуализация или генетическое тестирование не дают оконча-

тельного диагноза (см. также Раздел 14.6) ЭМБ также может рассматриваться при ГКМП, если генетические или приобретенные причины не могут быть идентифицированы. Следует оценить риски и преимущества ЭМБ, и эту процедуру следует использовать для конкретных ситуаций, когда ее результаты могут повлиять на лечение.

14.2.2. Лечение

Текущее фармакологическое лечение СН у пациентов с ДКМП, ГКМП или АДПЖ не отличается

от общего лечения СН, за исключением специфических аспектов, представленных в таблицах 27-29. В пилотном РКИ TRED-HF изучалась возможность прекращения лечения у пациентов с неишемической ДКМП, у которых произошло частичное или полное восстановление ФВ ЛЖ (>40%). Однако рецидив ДКМП в течение 6 мес. наблюдался у 44% больных, а быстрое ремоделирование ЛЖ с ранними тканевыми и функциональными изменениями — даже среди пациентов, у которых не было рецидива [271, 908].

В 3-й фазе двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ (EXPLORER-HCM) лечение мавакамтенем улучшало физические нагрузки, емкость, обструкцию выводного тракта ЛЖ, ФК по NYHA и состояние здоровья у пациентов с обструктивной ГКМП. Это дает возможность специфического лечения наследственных КМП [909].

Имплантация ИКД должна рассматриваться у пациентов с ДКМП, ГКМП или АС (см. Раздел 6) [895, 910-912]. Сила показаний варьируется в зависимости от клинических факторов риска внезапной сердечной смерти, при этом более высокий приоритет отдается пациентам со значительным LGE по МРТ сердца, более молодому возрасту или с определенным семейным/генетическим фенотипом (табл. 27-29). Модели риска для прогнозирования преимуществ ИКД были применены к пациентам, включенным в DANISH, и могут помочь в определении показаний к имплантации ИКД при ДКМП [166, 913]. Лечение ГКМП и АДПЖ, включая показания для ИКД, подробно описаны в предыдущих документах [895, 896, 899, 912, 914, 915].

14.3. Некомпактный миокард левого желудочка

НМ — очень редкая врожденная КМП, характеризующаяся эндомикардиальными трабекулами, которые увеличиваются в количестве и выраженности. В большинстве случаев, в т.ч. когда состояние вызвано мутациями в гене *MYH7* или *MYBPC3*, НМ наследуется по аутосомному доминантному паттерну [644, 937, 938]. В семьях с фенотипами ДКМП и ГКМП существует явное совпадение. Довольно часто люди с признаками НМ встречаются в семьях, где другие больные родственники имеют типичную ГКМП или ДКМП. Таким образом, НМ рассматривается не как отдельное заболевание, а как отдельное редкое проявление генетической предрасположенности либо к ГКМП, либо к ДКМП [939].

14.4. Патология предсердий

14.4.1. Определение

Заболевание предсердий, также называемое предсердной недостаточностью или миопатией, можно определить как комплекс субклинических структурных, электрофизиологических и функциональных

изменений, которые поражают предсердия и могут вызывать клинические последствия [606, 940, 941]. Было высказано предположение, что заболевание предсердий связывает патофизиологию СН, особенно СНсФВ, с ФП, поскольку они часто сосуществуют, тесно взаимосвязаны и имеют общие факторы риска [606, 685, 942, 943].

14.4.2. Диагностика

Размер и функцию предсердий можно оценить с помощью мультимодальной визуализации, включая двух- и трехмерную ЭхоКГ, деформацию миокарда, КТ и МРТ [944]. Сердечные биомаркеры, включая высокочувствительные сердечные тропонины и натрийуретические пептиды, могут определять патофизиологические аспекты заболевания предсердий [945-947]. Повышенные уровни НП при ФП могут также быть индикатором основного заболевания предсердий [942, 948]. Однако всесторонняя характеристика заболевания предсердий, сочетающая клинические, визуализационные, биохимические и молекулярные признаки, все еще отсутствует.

14.4.3. Лечение

Заболевание предсердий является новой терапевтической мишенью для профилактики ФП, системной тромбоэмболии и, возможно, СНсФВ [949]. Поскольку заболевание предсердий, по-видимому, является результатом пересечения общих факторов риска и сопутствующих заболеваний, предрасполагающих как к ФП, так и к СН, СД, артериальная гипертензия, ожирение, курение и гиподинамия могут иметь большее значение для ее развития [7, 950]. Эффективное лечение СН и ФП (см. Раздел 12.1.1), а также лечение МН (см. Раздел 12.3.3) также могут быть важны для противодействия прогрессированию предсердной недостаточности.

14.5. Миокардит

14.5.1. Эпидемиология и диагностика

Заболеваемость острым миокардитом оценивается в 1,5 млн случаев в год во всем мире [951]. Вклад миокардита как причины СН зависит от возраста и места проживания примерно от 0,5% до 4,0% [918, 952]. Хроническое воспаление с доказанной ЭМБ может быть обнаружено у 9-30% взрослых пациентов с ДКМП [918, 953]. Наиболее частые потенциальные причины, вызывающие острый миокардит в Европе, приведены в таблице 30.

Клиническая картина острого миокардита может варьировать от легкой формы до кардиогенного шока. Обследование для диагностики острого миокардита у пациентов с СН представлено в таблице 31 и на рисунке 20. Конкретные критерии биопсии и МРТ представлены в таблицах 32 и 33.

Таблица 30

Этиологии, которые следует учитывать при возникновении острого миокардита [917]

Инфекции	
Вирусные	Парвовирус В19, вирус герпеса человека-6, вирус Эпштейна-Барра, энтеровирусы, (вирус Коксаки, аденовирус), ЦМВ, ВИЧ, SARS-CoV-2
Другие	<i>Borrelia</i> , <i>Coxiella burnetii</i> (ку-лихорадка)
Системные заболевания	
Аутоиммунные и другие	Саркоидоз, гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, СКВ, ANCA-позитивный васкулит, ревматоидный артрит, любое другое аутоиммунное заболевание
Токсические	
Вызванные медицинскими препаратами	Ингибиторы иммунных контрольных точек, антрациклины, клозапин, адренергические препараты, 5-фторурацил
Другие препараты	Алкоголь, амфетамины, кокаин

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, СКВ — системная красная волчанка, ЦМВ — цитомегаловирус, ANCA — антинейтрофильное цитоплазматическое антитело, SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2.

Таблица 31

Диагностическое обследование при подозрении на острый миокардит

Определение подозрения на острый миокардит			
Клиническая картина + ≥1 обязательного диагностического теста, являющегося положительным (предпочтительно МРТ сердца) при отсутствии значительного поражения коронарной артерии, клапанного или врожденного порока сердца или других причин.			
		Чувствительность	Специфичность
Клинические проявления			
Острая/вновь возникшая боль в груди, одышка, признаки сердечной недостаточности слева и/или справа и/или необъяснимые аритмии или прерванная внезапная смерть.		Низкая	Низкая
Обязательные диагностические тесты			
ЭКГ	Новые и динамические аномалии ST-T, включая псевдоинфарктную элевацию сегмента ST, предсердные или желудочковые аритмии, АВ-блокады, аномалии QRS.	Высокая	Низкая
Лабораторные исследования	Повышенные тропонины с динамическими изменениями, соответствующими некрозу миокарда. Стандартные тесты, включая подсчет лейкоцитов, для исключения эозинофилии [919, 954].	Средняя	Низкая
Эхокардиография	Новые структурные или функциональные аномалии, регионарные аномалии движения стенки или глобальная дисфункция желудочков без дилатации желудочков или с, как правило, легкой дилатацией, увеличением толщины стенки из-за отека миокарда, перикардальным выпотом, внутрисердечными тромбами, не объясняемыми другими состояниями (например, ИБС, ОКС или порок сердца).	Высокая	Низкая
МРТ сердца	Обнаружение отека, воспаления и фиброза, количественная оценка и локализация с помощью картирования T1 и T2, оценки внеклеточного объема и LGE (см. табл. 33) [955, 956].	Высокая	Средняя
Дополнительные диагностические тесты			
Коронарная ангиография или КТКА	Исключает выраженную ИБС или ОКС при клиническом подозрении на миокардит.	Высокая	Высокая
Эндомиокардиальная биопсия	Для диагностики и показаний к специфическому лечению (см. табл. 32).	Средняя	Высокая
ПЭТ сердца	Может быть полезен у пациентов, которые не могут пройти МРТ или с подозрением на системное аутоиммунное заболевание или сердечный саркоидоз [919, 957].	Низкая	Низкая
Дополнительные лабораторные тесты	Ферменты скелетных мышц, функция печени и почек, натрийуретические пептиды, тесты функции щитовидной железы, статус железа, маркеры системных аутоиммунных заболеваний.	Низкая	Низкая
	СРБ повышен у 80-90% пациентов [919, 954].	Средняя	Низкая
	ПЦР-тестирование распространенных кардиотропных вирусов. Он может выявить системную инфекцию, но не подтверждает сердечную инфекцию и не может заменить анализ вирусного генома в образцах ЭМБ [917].	Низкая	Низкая
	Циркулирующие антитела IgG к кардиотропным вирусам часто встречаются при отсутствии вирусного миокардита. Очень ограниченная диагностическая ценность [917, 918]. Специфический тест на SARS-CoV-2, <i>Borrelia</i> , ВИЧ или ЦМВ при клиническом подозрении.		

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТКА — компьютерная томография коронароангиография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, СРБ — С-реактивный белок, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, IgG — иммуноглобулин G, LGE — позднее усиление гадолинием, QRS — зубцы Q, R и S (комбинация трех графических отклонений), SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2, ST — сегмент ST электрокардиограммы, ST-T — сегмент ST и зубец T электрокардиограммы.

Таблица 32

ЭМБ у больных с подозрением на миокардит**Показание** (см. также Раздел 4.3).

Прогрессирующая или персистирующая тяжелая сердечная дисфункция и/или опасные для жизни желудочковые аритмии и/или АВ-блокада типа Мобитц 2 второй степени или выше с отсутствием краткосрочного (<1-2 нед.) ожидаемого ответа на обычное медикаментозное лечение. Цель состоит в том, чтобы определить этиологию и назначить специфическое лечение (например, гигантоклеточный миокардит, эозинофильный миокардит, кардиальный саркоидоз, системные воспалительные заболевания) [97, 98, 917, 918, 958].

Количество и места проб

Минимум 5, но, возможно, не менее 7 образцов, 3 на патологию, 2 на инфекции (ДНК, ПЦР) и 2 на РНК-вирусы/репликацию вируса. Левый и/или правый желудочек. Можно рассмотреть возможность взятия образцов под контролем МРТ или ПЭТ [919].

Этиология

Количественный ПЦР-анализ вирусного генома на распространенные кардиотропные вирусы (парвовирусы B19, HHV4, HHV6, энтеровирусы, аденовирусы и вирусы Коксаки) методом ОТПЦР. Вирусная мРНК для активной вирусной репликации может быть оценена, хотя она имеет низкую чувствительность. По показаниям нужно обследовать на предмет ЦМВ, ВИЧ, *Borrelia*, *Coxiella burnetii* (ку-лихорадка) и SARS-CoV-2.

Диагностика воспаления

Иммуногистохимия с окрашиванием анти-CD3-, CD4-, CD8- или CD45-антител для лимфоцитов и анти-CD68-антител для макрофагов и анти-HLA-DR-антител [907, 917, 918, 959].

Терапевтические последствия

Иммуносупрессивная терапия может быть показана на основании результатов ЭМБ при гигантоклеточном миокардите или эозинофильном миокардите, а также, возможно, при саркоидозе, васкулите или у некоторых пациентов с усиленным сердечным воспалением неизвестного происхождения, на основании междисциплинарного консультирования) [98, 917-919, 954].

Антибиотики: *Borrelia* (болезнь Лайма).

Противовирусная терапия: ВИЧ, ЦМВ, HHV6 в ожидании нагрузки и вирусной репликации (мРНК).

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РНК — матричная рибонуклеиновая кислота, ЦМВ — цитомегаловирус, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, мРНК — информационная рибонуклеиновая кислота, ОТПЦР — полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой, HHV — вирус герпеса человека, HLA-DR — человеческий лейкоцитарный антиген-изотип DR, SARS-CoV-2 — тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2.

14.5.2. Лечение

Госпитализация не менее, чем на 48 ч может быть полезной для пациентов с острым миокардитом и СН, особенно при повышении уровня тропонинов и наличии сердечной дисфункции и/или аритмии при первичном обращении.

Несмотря на отсутствие доказательств в отношении конкретного случая острого миокардита, лечение СНнФВ рекомендуется при наличии систолической дисфункции ЛЖ. Иммуносупрессия показана только в отдельных случаях острого миокардита (табл. 34). После снижения активности сердечных ферментов, исчезновения аритмий и стабилизации сердечной систолической дисфункции стандартную терапию СН следует продолжать не <6 мес. (см. также рис. 20).

Таблица 33

МРТ сердца у пациентов с подозрением на миокардит [955, 956]**Показание**

Показана на исходном уровне для всех пациентов с клиническим анамнезом + ЭКГ, повышенным уровнем тропонина или эхокардиографическими отклонениями и выраженной ИБС, исключенной или маловероятной. Рекомендуется при последующем наблюдении у пациентов с персистирующей дисфункцией при эхокардиографии, аритмиями и отклонениями на ЭКГ^a.

Основные изменения

Исходно: T1-взвешенные (воспаление, травма) и T2-взвешенные (отек) последовательности, внеклеточный объем и LGE в течение 2 нед. после появления симптомов [956, 960].

При последующем наблюдении: LGE для оценки степени рубцевания, T1 и T2 для выявления стойкого воспаления^a.

Диагностическое значение

По крайней мере один критерий на основе T2 (глобальное или региональное увеличение времени релаксации миокарда T2 или повышенная интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях) и по крайней мере один критерий на основе T1 (увеличение T1 миокарда, внеклеточный объем или LGE) в острой фазе.

Только один (т.е. основанный на T2 или на основе T1) маркер может по-прежнему поддерживать диагноз острого воспаления миокарда в соответствующем клиническом сценарии, хотя и с меньшей специфичностью в острой фазе. Отрицательный результат сканирования T1/T2 не исключает все еще продолжающегося воспалительного процесса в хронической фазе^a.

Примечание: ^a — проходит не менее 3 мес., прежде чем признаки отека по данным МРТ (вторичные по отношению к воспалению в острой фазе/исходном уровне) исчезнут. Через 6 мес. T1 или T2 признаки отека должны были исчезнуть, если полностью отсутствовало воспаление. Тем не менее отсутствие отека T1 или T2 не исключает хронического слабовыраженного воспаления.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиограмма, LGE — позднее усиление гадолинием.

Таблица 34

Лечение и последующее наблюдение при остром миокардите

Терапию СН следует начинать, если дисфункция ЛЖ присутствует при поступлении, и ее следует продолжать не менее 6 мес. после полного функционального восстановления (ФВ >50%) [918, 919].

Иммуносупрессия в течение как минимум 6-12 мес. требуется при остром миокардите с клиническими или ЭМБ признаками аутоиммунного заболевания, включая гигантоклеточный миокардит, васкулит или саркоидоз [98, 917-919, 953, 954, 961].

Иммуносупрессия не рекомендуется на рутинной основе при остром миокардите без клинических или основанных на ЭМБ признаков аутоиммунного заболевания [917]. Начальное эмпирическое в/в введение кортикостероидов может быть принято во внимание в случаях высокого подозрения на иммуноопосредованный миокардит, особенно если он осложнен острой СН, злокачественными аритмиями и/или АВ-блокадой высокой степени [954, 962].

Интенсивных занятий спортом следует избегать до тех пор, пока симптомы, повышенный уровень сердечных ферментов или отклонения от нормы ЭКГ/визуализации присутствуют и сохраняются не менее 6 мес. после полного выздоровления [936].

Необходимо ежегодное наблюдение в течение не менее 4 лет с проведением ЭКГ и эхокардиографии, поскольку острый миокардит может привести к ДКМП в 20% случаев.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, в/в — внутривенный.

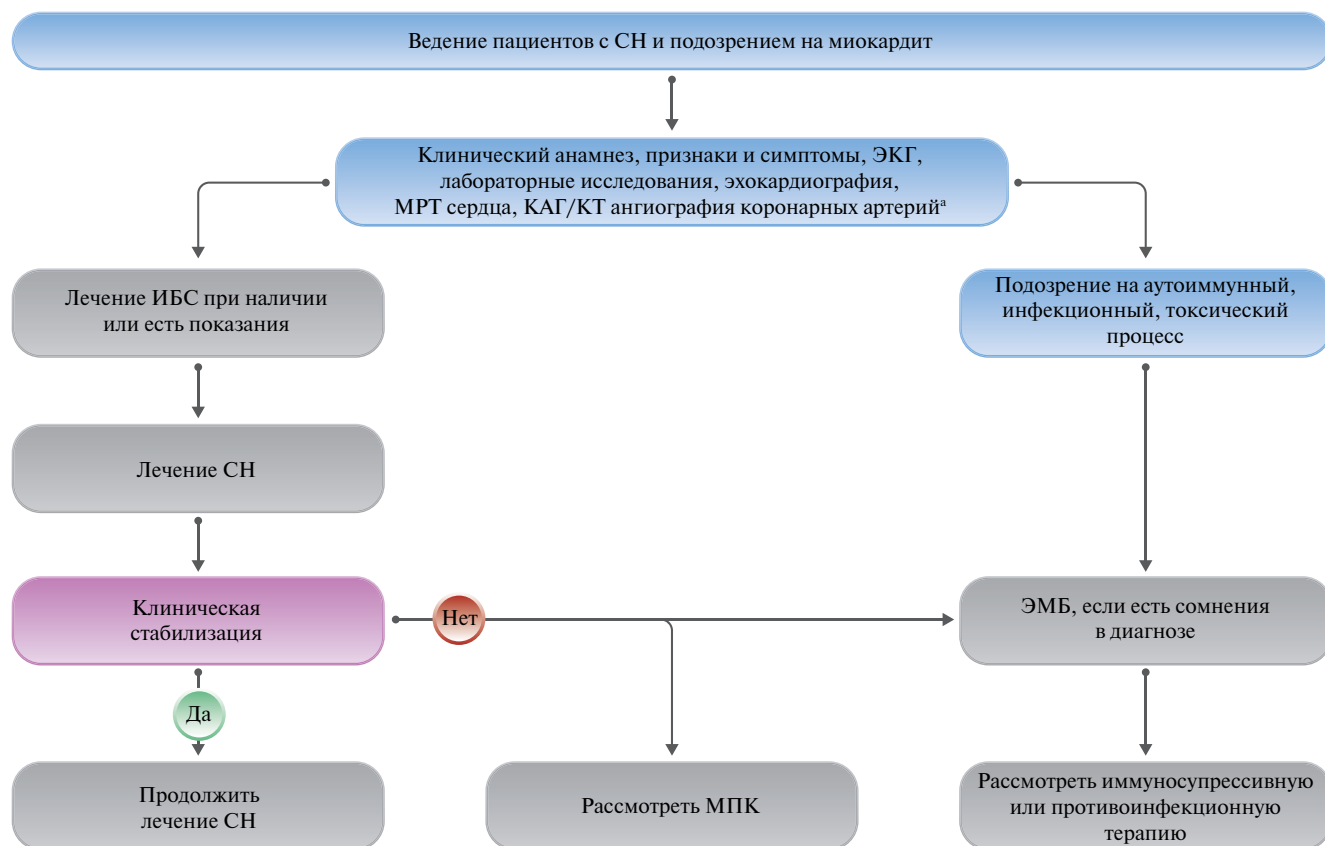


Рис. 20. Ведение пациентов с СН и острым миокардитом.

Примечание: ^а — для исключения ИБС/ОКС.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, КАГ — коронарография, КТ — компьютерная томография, МПК — механическая поддержка кровообращения, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭМБ — эндомикардиальная биопсия.

Иммуносупрессия рассматривалась для лечения пациентов с хроническим воспалением сердца при ЭМБ и отсутствии признаков активной вирусной инфекции [918, 919]. Это было связано с улучшением сердечной функции в небольших исследованиях и с лучшими исходами в ретроспективном обсервационном исследовании [953, 963, 964]. Необходимы проспективные исследования со старыми или новыми иммуносупрессивными/иммунотенезирующими препаратами. В плацебо-контролируемом испытании изучали влияние иммуноадсорбции при в/в введении иммуноглобулинов на функцию ЛЖ, а также и другие варианты лечения [919].

14.6. Амилоидоз

14.6.1. Эпидемиология и диагностика

Амилоидоз сердца или амилоидная КМП до сих пор остается недостаточно диагностированной причиной СН [895, 965, 966]. Двумя наиболее распространенными формами амилоидной КМП являются иммуноглобулин легких цепей (AL) и транстиретиновый амилоидоз (ATTR). ATTR включает дикий тип

(>90% случаев) и наследственный или вариантный тип (<10% случаев). Подсчитано, что от 6% до 16% всех пациентов с необъяснимой ГЛЖ или СНсФВ при госпитализации или с тяжелым АС, которым проводится замена аортального клапана, в возрасте старше 65 лет могут иметь форму wtTTR [967-972].

Диагностика и лечение амилоидоза сердца была недавно пересмотрена [973]. Возраст >65 лет и СН вместе с толщиной стенки ЛЖ >12 мм по данным ЭхоКГ являются основными критериями подозрения на амилоидоз сердца [973]. Критерии для подозрения на амилоидную КМП и для подтверждения диагноза представлены в таблице 35, в Дополнительных материалах (табл. 25) и на рисунке 21 [973, 974]. Для диагностики амилоидоза сердца у пациентов с аномальными гематологическими тестами необходимы визуализация сердца и ЭМБ или экстракардиальная биопсия (рис. 21). Сцинтиграфия с меченым технецием ^{99m}Tc-РУР или 3,3-дифосфоно-1,2-пропандикарбоновой кислотой или планарная с гидроксил-метилден-дифосфонатом и ОФЭКТ-визуализация обладают специфичностью и положи-

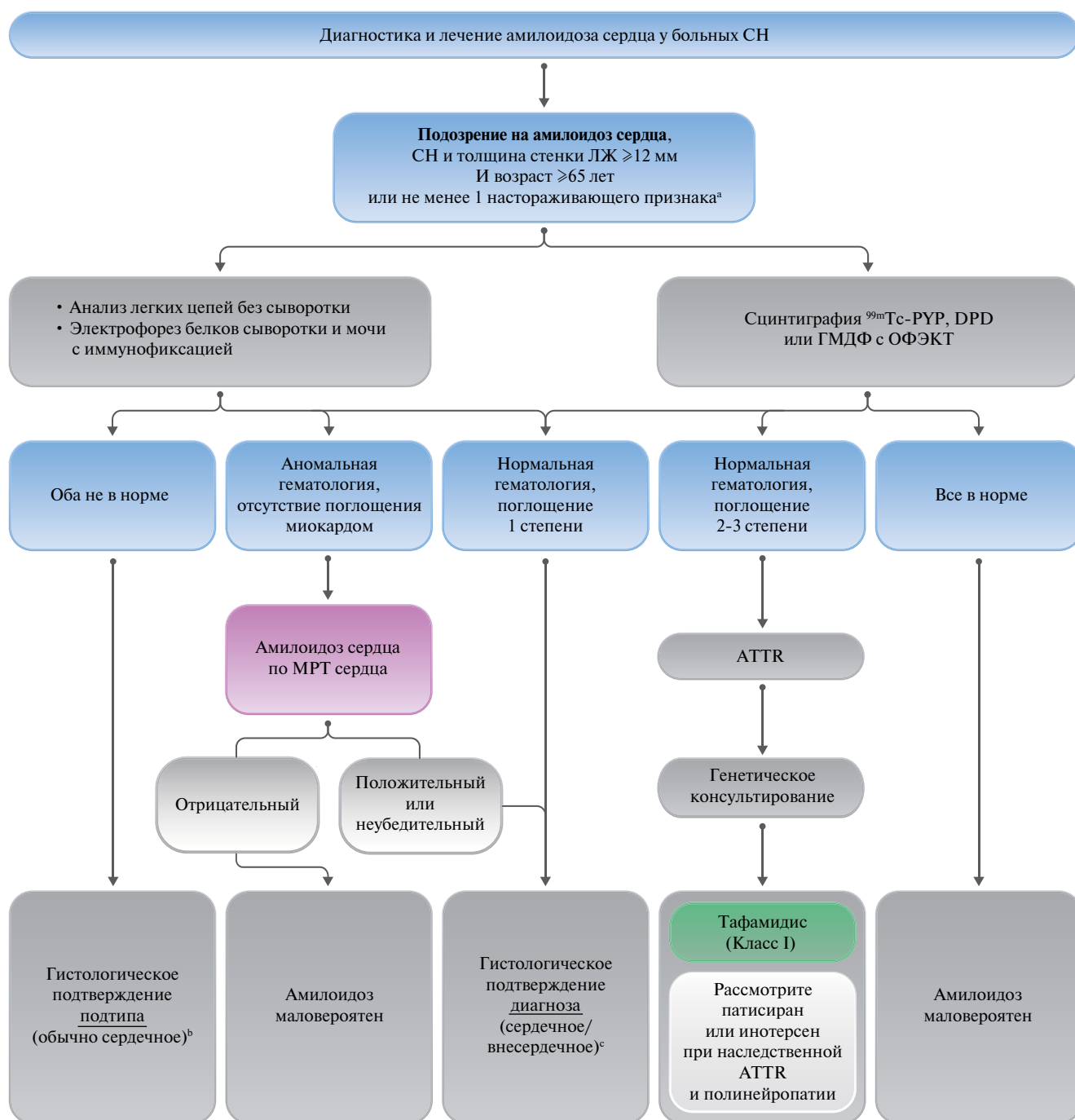


Рис. 21. Диагностика и лечение сердечного амилоидоза у пациентов с СН. На основе [973].

Примечание: ^a — настораживающие признаки перечислены в таблице 35, ^b — как правило, для диагностики сердечного подтипа требуется эндомикардиальная биопсия, ^c — требуется биопсия сердца или брюшной полости.

Сокращения: ГМДФ — гидроксиметилэндифосфонат, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, СН — сердечная недостаточность, ATTR — транстиретиновый амилоидоз, DPD — 3,3-дифосфоно-1,2-пропандикарбоновая кислота, ^{99m}Tc-PYP — меченный технецием ^{99m}Tc-пирофосфат.

тельным прогностическим потенциалом для ATTR до 100% [975]. В отличие от этого, МРТ сердца имеет чувствительность и специфичность 85% и 92%, соответственно [966, 976]. Наследственная форма должна быть исключена генетическим тестированием. ЭМБ является золотым стандартом для диагностики ATTR

с почти 100% чувствительностью и специфичностью, если образцы собирают из более чем 4 различных мест и проверяются на отложения амилоида с помощью окрашивания конго красным [966]. Однако ЭМБ не требуется при положительном результате сцинтиграфии с ОФЭКТ 2-3 степени (рис. 21) [973].

Таблица 35
"Красные флажки" для наиболее распространенных форм сердечного амилоидоза

Тип	Красные флаги	TTR	AL
Экстракардиальные	Полинейропатия	×	×
	Дизавтономия	×	×
	Синяки на коже		×
	Макроглоссия		×
	Глухота	×	
	Двусторонний синдром запястного канала	×	
	Разрыв сухожилия бицепса	×	
	Стеноз позвоночного канала поясничного отдела	×	
	Стекловидные отложения	× ^a	
	Семейный анамнез	× ^a	
	Почечная недостаточность		×
	Протеинурия		×
Кардиальные	Клинические		
	Гипотензия или нормотензия, если ранее гипертония	×	×
	ЭКГ		
	Псевдоинфарктная картина ЭКГ	×	×
	Низкий/сниженный вольтаж комплекса QRS в зависимости от толщины ЛЖ	×	×
	Нарушение АВ проводимости	×	×
	Лабораторные		
	Непропорционально повышенный уровень NT-proBNP до степени СН	×	×
	Стойко повышенный уровень тропонина	×	×
	Эхокардиография		
	Гранулярное свечение миокарда	×	×
	Увеличение толщины стенки правого желудочка	×	×
	Увеличение толщины АВ клапана	×	×
	Перикардиальный выпот	×	×
	Сниженная продольная деформация благодаря апикальному щадящему рисунку	×	×
	МРТ		
	Субэндокардиальный LGE	×	×
	Повышенные нативные значения T1	×	×
	Увеличение внеклеточного объема	×	×
	Аномальная кинетика гадолиния	×	×

Примечание: ^a — наследственный амилоидоз TTR. Адаптировано из [973].

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиограмма, AL — иммуноглобулин легкой цепи, LGE — позднее усиление гадолинием, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, QRS — зубцы Q, R и S (сочетание трех графических отклонения), TTR — транстиретин.

14.6.2. Лечение амилоидоза и СН

Поддержание эуволемии занимает центральное место в лечении, но это проблематично из-за заметного снижения емкости желудочков [977]. Если присутствуют симптомы СН, может быть назначен петлевой диуретик, возможно, с АМКР, но ортостатическая

гипотензия может вызвать непереносимость. ББ, ди-гиталис, иАПФ, БРА или АРНИ могут плохо переноситься из-за гипотензии, и их место в лечении амилоидной КМП еще не установлено. Их отмену часто следует рассматривать из-за гипотензии и/или брадикардии [973, 974]. Следует избегать БКК, т.к. они могут вызывать тяжелую гипотензию и утомляемость или образовывать комплексы с амилоидом [966].

Амилоидная инфильтрация стенки предсердий приводит к миопатии предсердий и электромеханической диссоциации с высоким риском эмболии. Пациенты с амилоидной КМП и ФП в анамнезе должны получать антикоагулянты. Доказательств в поддержку антикоагулянтной терапии у пациентов с амилоидной КМП пока нет [7, 978]. Амiodарон является предпочтительным антиаритмическим средством [973].

Терапия амилоидоза сердца основана на лечении основной гематологической проблемы с помощью химиотерапии или аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Стабилизация ATTR и снижение его продукции являются основой лечения ATTR. Трансплантацию печени и/или сердца можно рассматривать только в терминальной стадии семейного ATTR. Тафамидис снижал смертность от всех причин и частоту госпитализаций по CC3 при сердечной или внесердечной наследственности, подтвержденной биопсией, и формой wtTTR, в основном у пациентов с I и II ФК по NYHA на исходном уровне. Функциональное улучшение произошло в течение 6 мес., в то время как для снижения смертности потребовалось почти 2 года [979, 980]. В/в введение патисирана, малой РНК-интерферирующей молекулы, или подкожного введения инотерсена, антисмыслового олигонуклеотида против ATTR, можно рассматривать у пациентов с сочетанной hTTR-полинейропатией и амилоидной КМП (рис. 21) [981, 982]. Использование дифлунизала не по прямому назначению может быть рассмотрено при форме wtTTR в сочетании с ингибитором протонной помпы [983].

Рекомендации по лечению ATTR

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Тафамидис рекомендуется пациентам с подтвержденным генетическим тестированием на наследственную hTTR-полинейропатию и амилоидную КМП и симптомами I или II ФК по NYHA для уменьшения симптомов, частоты госпитализаций по CC3 и смертности [979].	I	B
Тафамидис рекомендуется пациентам с формой wtTTR и симптомами I или II ФК по NYHA для снижения симптомов, числа госпитализаций по CC3 и смертности [979].	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, CC3 — сердечно-сосудистые заболевания, ФК — функциональный класс, hTTR — наследственный транстиретин, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, wtTTR — транстиретин дикого типа.

14.7. Кардиомиопатия, вызванная накоплением железа

Перегрузка железом возникает либо в результате генетически детерминированного увеличения всасывания железа в кишечнике в связи с наследственным гемохроматозом (первичная перегрузка железом) или в результате многократного переливания крови, необходимого для лечения гематологических состояний, таких как бета-талассемия (вторичная перегрузка железом) [984]. Железосвязывающая способность трансферрина достигает предела, и железо, не связанное с трансферрином, проникает в кардиомиоциты через кальциевые каналы L-типа, вызывая окислительное повреждение миокарда [985].

Дополнительные железоиндуцированные осложнения, такие как заболевания печени и эндокринные нарушения, также способствуют ухудшению состояния сердца [986, 987]. Конечным результатом является развитие КМП с перегрузкой железом, которая может быть либо рестриктивной, либо дилатационного фенотипа, причем первый потенциально развивается последним по мере прогрессирования болезни. Отложение железа в миокарде можно точно оценить с помощью метода МРТ T2*; значения T2* коррелируют с систолической функцией ЛЖ и ПЖ и предсказывают развитие железоиндуцированной СН или аритмий [984]. Профилактика КМП, вызванной накоплением железа, успешно достигается с помощью хелаторов железа, включая дефероксамин, деферипрон и деферазирокс, в то время как установившаяся КМП может быть полностью устранена путем интенсификации и комбинированной терапии хелаторами железа [985].

14.8. Врожденные пороки сердца у взрослых

Ведение ВПС было подробно рассмотрено в недавнем руководстве ESC [988]. СН является распространенной проблемой, поражающей 20-50% населения с ВПС, и важной причиной смерти [989]. Патофизиология сердечной дисфункции при ВПС часто отличается от неврожденных (приобретенных) пороков сердца, в частности при: системном поражении ПЖ, недостаточности легочного желудочка, одиночного желудочка [988], травме, связанной с хирургическим вмешательством, хронической перегрузке давлением/объемом в системных и сублегочных желудочках, а также гипертрофии или отсутствию уплотнения, вызванных генными мутациями. Поэтому экстраполяция современных рекомендаций по лечению СН на пациентов с ВПС не всегда уместна. Кроме того, немногочисленные доступные данные о лечении СН у пациентов с ВПС часто неубедительны и являются производными из небольших групп пациентов. Как следствие, конкретные рекомендации ВПС в основном

основаны на клиническом опыте или позиционных документов [990].

Важно, чтобы пациенты с ВПС с СН были направлены в специализированные центры. Общие принципы ведения в ожидании перевода в специализированные центры обобщены в таблице 36.

Таблица 36

Лечение взрослых ВПС и СН в специализированных центрах

Больные ВПС с хронической СН должны быть направлены в специализированные центры.
Конкретные рекомендации по медикаментозному лечению хронической СН при ВПС отсутствуют, и практикующие врачи должны следовать текущим рекомендациям по медикаментозному лечению СН. Остается неизвестным, влияет ли длительное применение нейгормональных модуляторов на клинические исходы и прогноз при ВПС.
Сакубитрил/валсартан может снижать заболеваемость [991-993], однако на данный момент нет никаких рекомендаций, основанных на ретроспективном или разрозненном характере этих наблюдений.
Сопутствующие заболевания при СН, такие как сахарный диабет, ФП, ЦАС, дефицит железа и кахексия, следует лечить в соответствии с конкретными рекомендациями, изложенными в этом документе.
При бивентрикулярном кровообращении пациентам с системными нарушениями ЛЖ следует проводить традиционную СН-терапию; это также может быть рассмотрено у симптомных пациентов с системной недостаточностью правого желудочка.
Диуретики рекомендуются для контроля симптомов задержки жидкости.
Лечение симптоматических пациентов с недостаточностью единственного желудочка при кровообращении Фонтена или в случае персистирующего сброса крови справа налево всегда следует начинать осторожно, принимая во внимание лабильный баланс желудочковой преднагрузки и системной постнагрузки.
СРТ может быть терапевтическим вариантом у пациентов с ВПС с СН, но доказательств в этой конкретной ситуации все еще недостаточно. Эффективность СРТ будет зависеть от основного структурного и функционального субстрата, такого как анатомия системного желудочка (левый, правый или функционально единственный), наличие и степень структурной системной недостаточности АВ клапана, первичное заболевание миокарда или рубцевание, а также тип задержки электрического проведения [988].
Лечение острой СН у пациентов с ВПС должно проводиться в специализированном центре с надлежащим знанием инотропов, доступностью экстракорпоральной мембранной оксигенации и передовыми методами мостовидного протезирования [988, 994].
Рекомендуется своевременная оценка перед трансплантацией специалистами по ВПС СН в центре трансплантологии с опытом работы с ВПС.
Вспомогательные желудочковые устройства могут помочь пациентам перейти к трансплантации или в подгруппе пациентов могут быть вариантом терапии назначения.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, ВПС — врожденный порок сердца у взрослых, ЛЖ — левый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФП — фибрилляция предсердий, ЦАС — центральное апноэ сна.

15. Ключевые моменты

1. Пациенты с СН классифицируются на основе их ФВ ЛЖ. ФВ ЛЖ от 41% до 49%, определяется как "умеренно сниженная ФВ ЛЖ" (СНунФВ).

2. Измерение НП и ЭхоКГ играют ключевую роль в диагностике СН.

3. иАПФ или АРНИ, ББ, АМКР и ингибиторы SGLT2 рекомендуются в качестве основных методов лечения пациентов с СНнФВ.

4. ИКД рекомендуются у отдельных пациентов с СНнФВ ишемической этиологии и должны рассматриваться у пациентов с неишемической этиологией.

5. СРТ-П/Д рекомендуются пациентам с СНнФВ, СР, с БЛНПГ ≥ 150 мс и должна рассматриваться у пациентов с БЛНПГ ≥ 130 -149 мс или без БЛНПГ ≥ 150 мс.

6. Расширенные стратегии СН (ТС/МПК) могут быть подходящими для отдельных пациентов.

7. иАПФ/АРНИ, ББ и АМКР могут рассматриваться у пациентов с СНнФВ.

8. Диагноз СНсФВ требует объективных доказательств структурных или функциональных аномалий сердца, а также повышенных концентраций НП в плазме, согласующихся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ и повышенным давлением наполнения ЛЖ. Диастолический стресс-тест рекомендуется, когда эти маркеры сомнительны.

9. На сегодняшний день не было показано лечения, снижающего смертность и заболеваемость у пациентов с СНсФВ.

10. Рекомендуется, чтобы все пациенты с СН включались в СН-МП.

11. Упражнения рекомендуются всем пациентам, способным улучшить толерантность к физической нагрузке и КЖ, а также сократить количество госпитализаций по поводу СН.

12. Пациентов с прогрессирующей СН, рефрактерных к МТ/аппаратной терапии и не имеющих абсолютных противопоказаний, следует направлять на ТС. МПК также следует рассматривать как "мост" в ТС или пожизненное лечение (destination therapy) у отдельных пациентов.

13. Могут наблюдаться четыре основных клинических проявления острой СН: ОДСН, острый отек легких, недостаточность ПЖ и кардиогенный шок.

14. Лечение острой СН основано на применении диуретиков при застойных явлениях, инотропных препаратах и краткосрочной МПК при периферической гипоперфузии.

15. Пациентов, госпитализированных по поводу СН, следует тщательно обследовать, чтобы исключить стойкие признаки застоя. Пероральное лечение должно быть оптимизировано до выписки.

16. В дополнение к пероральным антикоагулянтам следует рассмотреть стратегию контроля ритма, включающую катетерную абляцию, у пациентов, у которых симптомы и/или сердечная дисфункция связаны с ФП.

17. SAVR или TAVI, как рекомендовано Heart Team, рекомендуются пациентам с симптоматическим тяжелым стенозом аортального клапана.

18. Пациентам с изолированными значимыми критериями ВМН и СОАРТ следует рассматривать возможность чрескожной пластики "край в край", тогда как пациентам с ВМН и ИБС, которым требуется реваскуляризация, следует рассматривать возможность хирургического вмешательства.

19. Пациентам с СД 2 типа рекомендуется лечение ингибиторами SGLT2.

20. Пациентов следует периодически обследовать на предмет анемии и дефицита железа, а также в/в добавление железа с карбоксимальтозой железа следует рассматривать у симптоматических пациентов с ФВ ЛЖ $< 45\%$ и дефицитом железа, а также у пациентов, недавно госпитализированных по поводу СН и с ФВ ЛЖ $\leq 50\%$ и дефицитом железа.

16. Убедительные доказательства

За последние годы произошли значительные успехи в диагностике и лечении пациентов с СН. В недавних РКИ были представлены убедительные доказательства наличия новых вариантов лечения, и в ближайшие годы ведение пациентов с СН может претерпеть серьезные изменения. Однако новые открытия создают новые проблемы, и многие области, в которых отсутствуют доказательства, все еще остаются. Ниже приводится краткий список избранных общих вопросов, которые заслуживают рассмотрения в будущих клинических исследованиях.

(1) Определение и эпидемиология

I. Дальнейшее исследование основных характеристик, патофизиологии и диагностики СНнФВ и СНсФВ.

II. Консенсус относительно нормальных значений/диапазонов ФВ.

III. Лучшее фенотипирование СНсФВ.

IV. Дополнительная информация о частоте и распространенности "восстановленной систолической функции ЛЖ".

(2) Диагностика

I. Тщательные исследования роли биомаркеров с акцентом на их аддитивную ценность в диагностике СН.

II. Больше РКИ по скринингу на СН у бессимптомных субъектов, которые могут привести к улучшению исходов.

III. Исследования биомаркеров, показывающие влияние на исход их измерения для выявления субъектов с риском развития СН, а также для руководства лечением пациентов с СН.

IV. Утвержденные диагностические протоколы для диагностики СНнФВ и СНсФВ.

(3) Фармакотерапия ХСН

I. Прагматические исследования по порядку добавления препаратов, модифицирующих заболевание, при СНнФВ.

II. Специфическая терапия СНнФВ и СНсФВ и, вероятно, их разных фенотипов.

III. Дополнительные данные и проспективные клинические испытания терапии СНнФВ у пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м².

IV. Дополнительные данные проспективных РКИ по лечению специфических фенотипов СН: миокардита, кардиотоксичности, наследственных КМП, ПКМП, амилоидоза.

V. Стратегии ведения и терапия "восстановленной" систолической функции ЛЖ.

VI. Дополнительные данные о влиянии ограничения жидкости, ограничения пищевой соли и питания.

(4) Устройства и вмешательства

I. Показания к ИКД в определенных подгруппах СНунФВ/СНсФВ и оптимальный подбор кандидатов на ИКД при СНнФВ, включая пациентов с ишемической и неишемической КМП.

II. Дополнительные исследования эффективности СРТ при ФП.

III. Дальнейшие проспективные РКИ, показывающие влияние на результаты стратегий абляции ФП по сравнению с ОМТ у пациентов с СН.

IV. Дальнейшие исследования чрескожного лечения порока сердца и его влияния на исходы и КЖ пациентов.

V. Более крупные РКИ по модуляции сердечной сократимости и стимуляции барорецепторов при СНнФВ.

(5) Ведение болезней

I. Роль стратегии удаленного мониторинга СН в эпоху пост-COVID-19.

II. Исследования оптимальных моделей наблюдения за пациентами со стабильной СН.

III. Исследования для определения конкретных вариантов паллиативной помощи.

(6) Прогрессирующая СН

I. Лучшее определение профилей риска в соответствии с INTERMACS и другими классификациями.

II. РКИ для определения влияния долгосрочной МПК на исходы у госпитализированных пациентов, а также у амбулаторных пациентов (например, профили INTERMACS 4-6).

III. Достижения в долгосрочной МПК, включая стратегии по снижению риска кровотечений, тромбозомболических осложнений и инфекций.

IV. Достижения в лечении многих пациентов, которым не может быть выполнена МПК или ТС, включая разработку стратегий лечения, новых инотропов или миотропов для пациентов с далеко зашедшей СН.

(7) ОСН

I. Лучшее определение и классификация фенотипов пациентов для улучшения лечения.

II. Доказательное использование методов визуализации и биомаркеров, влияющих на клиническое течение пациентов.

III. Разработка лучших стратегий для облегчения застоя, включая мониторинг введения диуретиков и/или улучшение перфузии органов.

IV. Определение методов лечения, влияющих на исходы после выписки.

V. Новые устройства для краткосрочной МПК.

VI. Определение доказательных вариантов лечения и терапевтических алгоритмов у больных с кардиогенным шоком.

(8) Сопутствующие ССЗ

I. РКИ, демонстрирующие лучшие стратегии лечения желудочковых аритмий.

II. РКИ для определения роли процедур коронарной реваскуляризации у различных подгрупп пациентов.

III. РКИ для определения влияния на исходы и/или КЖ пациентов чрескожного лечения порока МК или трикуспидального клапана у пациентов с СН.

(9) Сопутствующие заболевания, не связанные с ССЗ

I. РКИ, посвященные кахексии, и/или саркопении, и/или слабости, и демонстрирующие влияние лечения на КЖ и/или исход.

II. РКИ МТ или устройств у пациентов с тяжелой ХБП и СН.

III. РКИ, демонстрирующие влияние МТ электролитных нарушений на исходы.

IV. РКИ, показывающие влияние на исходы лечения ЦАС.

V. Проспективные исследования, демонстрирующие влияние на исходы и/или КЖ ранней диагностики, улучшения профилактики и лечения кардиотоксичности противоопухолевых препаратов.

VI. Лучшее лечение инфекций и профилактика ССЗ при инфекции.

(10) Особые условия

I. РКИ по лечению ПКМП.

II. Лучшее фенотипирование КМП посредством генетического тестирования, биомаркеры и методы визуализации, а также адаптация терапии.

III. РКИ лечения различных видов миокардита, в т.ч. иммуносупрессивной терапии.

IV. РКИ новых методов лечения различных форм кардиального амилоида.

V. Лучшее определение и лечение миопатии ЛП.

17. "Что делать" или "что не делать" из рекомендаций

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Рекомендации по диагностике ХСН		
BNP/NT-proBNP ^c .	I	B
ЭКГ (12 отведений).	I	C
Трансторакальная ЭхоКГ.	I	C
Рентген грудной клетки.	I	C
Рутинные анализы крови на сопутствующие заболевания (включая общий анализ крови, мочевины и электролиты, функцию щитовидной железы, глюкозу натощак и HbA _{1c} , липиды. Исследования железа (TSAT и ферритин).	I	C
MPT рекомендуется для оценки структуры и функции миокарда у пациентов с плохими акустическими окнами ЭхоКГ.	I	C
MPT рекомендуется для характеристики ткани миокарда при подозрении на инфильтративное заболевание, болезнь Фабри, воспалительное заболевание (миокардит), отсутствие уплотнения ЛЖ, амилоид, саркоидоз, перегрузку железом/гемохроматоз.	I	C
Инвазивная коронарография рекомендуется пациентам со стенокардией, несмотря на фармакологическую терапию или симптоматическую желудочковую аритмию.	I	B
Кардиопульмональное нагрузочное тестирование рекомендуется как часть оценки ТС и/или МПК.	I	C
Катетеризация правых отделов сердца рекомендуется пациентам с тяжелой СН, которым предстоит ТС или МПК.	I	C
Рекомендации по лечению СНнФВ		
иАПФ рекомендуются пациентам с СНнФВ, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смерти.	I	A
ББ рекомендуются пациентам со стабильной СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти.	I	A
АМКР рекомендуются пациентам с СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти.	I	A
Дапаглифлозин или эмпаглифлозин рекомендуются пациентам с СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти.	I	A
Сакубитрил/валсартан рекомендуется в качестве замены иАПФ у пациентов с СНнФВ для снижения риска госпитализации по поводу СН и смерти.	I	B
Диуретики рекомендуются пациентам с СНнФВ с признаками и/или симптомами застоя для облегчения симптомов СН, улучшения переносимости физических нагрузок и снижения числа госпитализаций по поводу СН.	I	C
БРА ^c рекомендуется для снижения риска госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с симптомами, которые не переносят иАПФ или АРНИ (пациенты также должны получать ББ и АМКР).	I	B
Добавление БРА (или ингибитора ренина) к комбинации иАПФ и АМКР не рекомендуется у пациентов с СН из-за повышенного риска почечной дисфункции и гиперкалиемии.	III	C
ИКД рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов, перенесших желудочковую аритмию, вызвавшую гемодинамическую нестабильность, и у которых предполагается продолжительность жизни >1 года с хорошим функциональным статусом при отсутствии обратимых причин или если желудочковая аритмия произошла <48 ч после ИМ.	I	A
ИКД рекомендуется для снижения риска внезапной смерти и смертности от всех причин у пациентов с симптоматической СН (II-III ФК по NYHA) ишемической этиологии (если они не перенесли ИМ в предшествующие 40 дней — см. ниже) и ФВ ЛЖ ≤35%, несмотря на ≥3 мес. ОМТ, при условии, что ожидается, что они выживут значительно дольше 1 года с хорошим функциональным статусом.	I	A
Имплантация ИКД не рекомендуется в течение 40 дней после ИМ, поскольку имплантация в это время не улучшает прогноз.	III	A
Терапия ИКД не рекомендуется пациентам с IV ФК по NYHA с тяжелыми симптомами, рефрактерными к фармакологической терапии, за исключением случаев, когда они являются кандидатами на СРТ, МПК или ТС.	III	C
СРТ рекомендуется для симптоматических пациентов с СН и СР с продолжительностью QRS ≥150 мс и морфологией QRS БЛНПГ и с ФВ ЛЖ ≤35%, несмотря на ОМТ, для улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности.	I	A
СРТ, а не стимуляция ПЖ, рекомендуется пациентам с СНнФВ независимо от ФК NYHA или ширины комплекса QRS, которым показана желудочковая стимуляция при АВ-блокаде высокой степени с целью снижения заболеваемости. Сюда входят пациенты с ФП.	I	A
СРТ не рекомендуется пациентам с длительностью комплекса QRS <130 мс, у которых нет показаний к кардиостимуляции из-за АВ-блокады высокой степени.	III	A
Рекомендации по лечению СНунФВ и СНсФВ		
Диуретики рекомендуются пациентам с застойными явлениями и СНунФВ для облегчения симптомов и признаков.	I	C
У пациентов с СНсФВ рекомендуется скрининг и лечение этиологии, ССЗ и сопутствующих не ССЗ (см. соответствующие разделы этого документа).	I	C
Диуретики рекомендуются у пациентов с застоем с СНсФВ для облегчения симптомов и признаков.	I	C
Рекомендации по профилактике ХСН		
Лечение артериальной гипертензии рекомендуется для предотвращения или отсрочки начала СН, а также для предотвращения госпитализаций по поводу СН.	I	A
Лечение статинами рекомендуется пациентам с высоким риском ССЗ или с ССЗ, чтобы предотвратить или отсрочить начало СН, а также предотвратить госпитализацию по поводу СН.	I	A
Ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД с высоким риском ССЗ или с ССЗ для предотвращения госпитализаций по поводу СН.	I	A
Для предотвращения или замедления развития СН рекомендуется консультирование по вопросам малоподвижного образа жизни, ожирения, курения сигарет и злоупотребления алкоголем.	I	C

Другие рекомендации по лечению ХСН		
Пациентов с СН рекомендуется включать в междисциплинарную программу лечения СН, чтобы снизить риск госпитализации по поводу СН и смертности.	I	A
Стратегии самоконтроля рекомендуются для снижения риска госпитализации по поводу СН и смертности.	I	A
Программы на дому и/или в клинике улучшают исходы и рекомендуются для снижения риска госпитализации по поводу СН и смертности.	I	A
Упражнения рекомендуются для всех пациентов, которые в состоянии улучшить толерантность к физической нагрузке и КЖ, а также уменьшить количество госпитализаций по поводу СН ^d .	I	A
Рекомендации по лечению пациентов с далеко зашедшей СН		
Пациенты, рассматриваемые для долгосрочного МПК, должны иметь хороший комплаенс, соответствующую способность обращаться с устройствами и психосоциальную поддержку.	I	C
ТС рекомендуется пациентам с прогрессирующей СН, рефрактерным к медикаментозной/аппаратной терапии и не имеющим абсолютных противопоказаний.	I	C
Рекомендации по лечению больных с ОСН		
Кислород рекомендуется пациентам с SpO ₂ <90% или PaO ₂ <60 мм рт.ст. для коррекции гипоксемии.	I	C
Интубация рекомендуется при прогрессирующей дыхательной недостаточности, сохраняющейся, несмотря на введение кислорода или неинвазивную вентиляцию легких.	I	C
Всем пациентам с ОСН, поступившим с признаками/симптомами перегрузки жидкостью, рекомендуется в/в петлевых диуретиков для улучшения симптомов.	I	C
Профилактика тромбозов (например, НМГ) рекомендуется пациентам, еще не получавшим антикоагулянты и не имеющим противопоказаний к антикоагулянтам, для снижения риска тромбоза глубоких вен и легочной эмболии.	I	A
Инотропные препараты не рекомендуются рутинно из соображений безопасности, если только у пациента нет симптоматической гипотензии и признаков гипоперфузии.	III	C
Рутинное использование опиатов не рекомендуется, за исключением отдельных пациентов с сильной/непреодолимой болью или тревогой.	III	C
ВАБК обычно не рекомендуется при кардиогенном шоке после ИМ.	III	B
Рекомендации по ведению пациентов после госпитализации по поводу СН		
Пациентов, госпитализированных по поводу СН, рекомендуется тщательно обследовать, чтобы исключить стойкие признаки застоя перед выпиской и оптимизировать пероральное лечение.	I	C
Перед выпиской рекомендуется пероральное медикаментозное лечение, основанное на доказательствах.	I	C
Рекомендуется ранний контрольный визит через 1-2 нед. после выписки для оценки признаков застоя, переносимости препарата и начала и/или увеличения дозы доказательной терапии.	I	C
Рекомендации по лечению пациентов с СН и ФП		
Длительное лечение пероральными антикоагулянтами рекомендуется всем пациентам с ФП, СН и баллом CHA ₂ DS ₂ -VASc >2 у мужчин или >3 у женщин.	I	A
НОАК рекомендуются вместо АВК у пациентов с СН, за исключением пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом или механическими протезами клапанов сердца.	I	A
Срочная кардиоверсия рекомендуется при остром ухудшении СН у пациентов с быстрым желудочковым ритмом и гемодинамической нестабильностью.	I	C
Лечение антиаритмическими препаратами флекаинид, энкаинид, дизопирамид, дронедазон и D-сotalол не рекомендуется из соображений безопасности.	III	A
Дилтиазем или верапамил не рекомендуются пациентам с СНнФВ, поскольку они увеличивают риск ухудшения течения СН и госпитализации по поводу СН.	III	C
Рекомендации по лечению больных с СН и АС		
Вмешательство на аортальном клапане, TAVI или SAVR, рекомендуется пациентам с СН и тяжелым высокоградиентным АС для снижения смертности и улучшения симптомов.	I	B
Рекомендуется, чтобы выбор между TAVI и SAVR делала Heart Team в соответствии с индивидуальными предпочтениями и особенностями пациента, включая возраст, хирургический риск, клинические, анатомические и процедурные аспекты, взвешивая риски и преимущества каждого подхода.	I	C
Рекомендации по лечению больных СН и СД		
Ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа с риском сердечно-сосудистых событий для снижения частоты госпитализаций по поводу СН, серьезных сердечно-сосудистых событий, терминальной стадии почечной дисфункции и сердечно-сосудистой смерти.	I	A
Ингибиторы SGLT2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин и сотаглифлозин) рекомендуются пациентам с СД 2 типа и СНнФВ для снижения числа госпитализаций по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти.	I	A
Тиазолидиндионы (глитазоны) не рекомендуются пациентам с СН, поскольку они увеличивают риск ухудшения течения СН и госпитализации по поводу СН.	III	A
Ингибитор ДПП-4 саксаглиптин не рекомендуется назначать пациентам с СН.	III	B

Рекомендации по лечению больных с СН и дефицитом железа		
Рекомендуется, чтобы все пациенты с СН периодически проходили скрининг на анемию и дефицит железа с полным анализом крови, концентрацией ферритина в сыворотке и TSAT.	I	C
Лечение анемии при СН эритропоэтинстимулирующими средствами не рекомендуется при отсутствии других показаний к этой терапии.	III	B
Рекомендации по лечению пациентов с СН и апноэ во сне		
Адаптивная сервентиляция не рекомендуется у пациентов с СНнФВ и преобладанием ЦАС из-за повышенной смертности от всех причин и ССЗ.	III	A
Рекомендации по лечению пациентов с СН и артритом		
НПВП или ингибиторы ЦОГ-2 не рекомендуются пациентам с СН, поскольку они увеличивают риск ухудшения течения СН и госпитализации по поводу СН.	III	B
Рекомендации по лечению пациентов с СН и злокачественными образованиями		
Рекомендуется, чтобы онкологические больные с повышенным риском кардиотоксичности, определяемым анамнезом или факторами риска ССЗ, предшествующей кардиотоксичностью или воздействием кардиотоксических агентов, перед запланированной противоопухолевой терапией проходили оценку сердечно-сосудистой системы, предпочтительно кардиологом с опытом/интересом в кардио-онкологии.	I	C
Рекомендации по лечению больных с СН и амилоидозом		
Тафамидис рекомендуется пациентам с подтвержденным генетическим тестированием наследственным hTTR-CA и симптомами I или II ФК по NYHA для уменьшения симптомов, частоты госпитализаций по ССЗ и смертности.	I	B
Тафамидис рекомендуется пациентам с формой wtTTR-CA и симптомами I или II ФК по NYHA для уменьшения симптомов, числа госпитализаций по ССЗ и смертности.	I	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки перечислены в Разделе 4.2 для этого пункта, ^d — у тех, кто может придерживаться программы упражнений.

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АВК — антагонист витамина К, АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ингибитор ангиотензиновых рецепторов и неприлизина, АС — аортальный стеноз, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ББ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина, ВАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация, в/в — внутривенное введение, ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМ — инфаркт миокарда, КЖ — качество жизни, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, МПК — механическая поддержка кровообращения, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМГ — низкомолекулярный гепарин, НОАК — новые оральные антикоагулянты, НПВП — нестероидный противовоспалительный препарат, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, ОСН — острая сердечная недостаточность, ПЖ — правый желудочек, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СР — синусовый ритм, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТС — трансплантация сердца, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна, ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, CHA₂DS₂-VASc — застойная сердечная недостаточность или дисфункция левого желудочка, гипертензия, возраст ≥75 (2 балла), сахарный диабет, инсульт (2 балла) — сосудистое заболевание, возраст 65-74 года, категория пола (женский), HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, hTTR — наследственный транситретин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, РаО₂ — парциальное давление кислорода, SAVR — хирургическая замена аортального клапана, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа, SpO₂ — чрескожное насыщение кислородом, TAVI — транскатетерная имплантация аортального клапана, TSAT — насыщение трансферрина, wtTTR-CA — транситретинный кардиальный амилоидоз дикого типа.

18. Индикаторы качества

ИК — это инструменты, которые можно использовать для оценки качества медицинской помощи, в т.ч. процесса оказания медицинской помощи и клинических результатов [995]. Они также могут служить механизмом повышения приверженности руководящим рекомендациям посредством усилий по обеспечению качества и сравнительного анализа поставщиков медицинских услуг [996]. Таким образом, роль ИК в повышении качества получает все большее признание и вызывает интерес со стороны органов здравоохранения, профессиональных организаций, плательщиков и общественности [997].

ESC признает необходимость измерения и отчетности о качестве и результатах лечения ССЗ. Методология разработки ИК ESC была опубликована [997], и на сегодняшний день был подготовлен набор ИК для первоначального транша ССЗ [998, 999]. Для облегчения инициативы по улучше-

нию качества, ИК ESC по конкретным заболеваниям включены в соответствующие Клинические Рекомендации ESC [7, 1000]. Это дополнительно расширяется за счет их интеграции в реестры ESC, такие как EURObservational Research Program (EORP) и Европейские унифицированные реестры по оценке ухода за сердцем и Проект РКИ (EuroHeart) [1001].

Для пациентов с СН ИК могут помочь поставщикам медицинских услуг одновременно вводить в действие разрозненные рекомендации и позволяют провести различие между упущенными возможностями и надлежащим уходом. Кроме того, ИК позволяют фиксировать опыт пациентов. Таким образом, и параллельно с написанием этих рекомендаций, был разработан набор ИК для оценки помощи и исходов для пациентов с СН. Эти ИК, наряду с их спецификациями и процессом разработки, публикуются отдельно с кратким описанием, показанным в таблице 37.

Таблица 37

**Основные показатели качества Европейского общества кардиологов
для оценки лечения и исходов у пациентов с СН (полный список опубликован в отдельной статье)**

Домен 1. Структурные ИК^a
Основной (1): В центре должна быть специализированная мультидисциплинарная команда для лечения пациентов с СН
Числитель: наличие специализированной междисциплинарной команды для ведения пациентов с СН.
Домен 2. Оценка пациента^b
Основной (1): Доля пациентов с СН, у которых есть документально подтвержденный клинический тип СН (СНнФВ, СНунФВ, СНсФВ)
Числитель: число пациентов с СН, у которых есть документально подтвержденный клинический тип СН (СНнФВ, СНунФВ, СНсФВ).
Знаменатель: число пациентов с СН.
Основной (2): Доля пациентов с СН, у которых есть документально подтвержденные данные ЭКГ
Числитель: число пациентов с СН, у которых есть документация по результатам ЭКГ.
Знаменатель: число пациентов с СН.
Основной (3): Доля пациентов с СН, у которых измеряли НП
Числитель: число пациентов с СН, у которых есть документы об уровне НП.
Знаменатель: число пациентов с СН.
Домен 3. Начальная обработка
Основной (1). Доля пациентов с СНнФВ, которым назначены ББ бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат пролонгированного действия или небиволол при отсутствии каких-либо противопоказаний
Числитель: число пациентов с СНнФВ, которым назначены ББ бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат пролонгированного действия или небиволол.
Знаменатель: число пациентов с СНнФВ без каких-либо противопоказаний к ББ бисопрололу, карведилолу, метопрололу сукцинату пролонгированного действия и небивололу.
Основной (2). Доля пациентов с СНнФВ, которым назначены ингибиторы АПФ, БРА или АРНИ при отсутствии каких-либо противопоказаний
Числитель: число пациентов с СНнФВ, которым назначены ингибиторы АПФ, БРА или АРНИ.
Знаменатель: число пациентов с СНнФВ без каких-либо противопоказаний к приему ингибиторов АПФ, БРА и АРНИ.
Основной (3). Доля пациентов с СН, которым назначена диуретическая терапия, если у них есть признаки задержки жидкости
Числитель: число пациентов с СН с признаками задержки жидкости, которым назначена диуретическая терапия.
Знаменатель: число пациентов с СН, у которых есть признаки задержки жидкости и нет противопоказаний к терапии диуретиками.
Основная (4): Доля пациентов с СНнФВ, которым назначены АМКР при отсутствии противопоказаний
Числитель: число пациентов с СНнФВ, которым назначены АМКР.
Знаменатель: число пациентов с СНнФВ без каких-либо противопоказаний к АМКР.
Основной (5): Доля пациентов с СНнФВ, которым назначен ингибитор SGLT2 при отсутствии каких-либо противопоказаний
Числитель: число пациентов с СНнФВ, которым назначен ингибитор SGLT2.
Знаменатель: число пациентов с СНнФВ без каких-либо противопоказаний для ингибитора SGLT2.

Примечание: ^a — структурные ИК являются бинарными измерениями (Да/Нет) и, таким образом, имеют только определения числителя, ^b — анализы крови включают мочевины, креатинин, электролиты, общий анализ крови, глюкозу, гликированный гемоглобин, тиреотропный гормон, тест функции печени, липиды и профиль железа.

Сокращения: АМКР — антагонист минералокортикоидных рецепторов, АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, АРНИ — ингибитор рецептора ангиотензина-неприлизина, ББ — бета-адреноблокаторы, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, БРА — блокатор ангиотензиновых рецепторов, ИК — индикатор качества, НП — натрийуретический пептид, СНнФВ — сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНунФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа.

19. Дополнительные материалы

Дополнительные материалы с рисунками, таблицами и текстом, дополняющими полный текст, доступны на веб-сайте *European Heart Journal* и на веб-сайте ESC по адресу: www.escardio.org/guidelines.

20. Информация об авторах

Авторы/члены Рабочей группы: Marianna Adamo, Medical and Surgical Specialties, Radiological Sciences and Public, ASST Spedali Civili di Brescia, Brescia, Italy; Andreas Baumbach, Barts Heart Centre, Queen Mary University of London, London, United Kingdom;

Michael Böhm, Klinik für Innere Medizin III, Saarland University, Homburg/Saar, Saarland, Germany; Haran Burri, Cardiology, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland; Jelena Čelutkienė, Clinic of Cardiac and Vascular Diseases, Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania; Ovidiu Chioncel, Emergency Institute for Cardiovascular Diseases ‘Prof. Dr.C.C.Ilieșcu’, University of Medicine Carol Davila, Bucuresti, Romania; John G. F. Cleland, Robertson Centre for Biostatistics and Clinical Trials, Institute of Health & Wellbeing, Glasgow, Lanarkshire, United Kingdom; Andrew J. S. Coats, University of Warwick, Coventry, United Kingdom;

Maria G. Crespo-Leiro, Cardiology, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC), CIBERCV, Universidade da Coruña (UDC), Instituto de Investigación Biomedica de A Coruña (INIBIC), La Coruña, Spain; **Dimitrios Farmakis**, University of Cyprus Medical School, Nicosia, Cyprus; **Roy S. Gardner**, Scottish National Advanced Heart Failure Service, Golden Jubilee National Hospital, Clydebank, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Martine Gilard**, Cardiology, Brest University, Brest, France; **Stephane Heymans**, Department of Cardiology, Maastricht University, CARIM School for Cardiovascular Diseases, Maastricht, Netherlands; **Arno W. Hoes**, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands; **Tiny Jaarsma**, Department of Health, Medicine and Caring Science, Linköping University, Linköping, Sweden; **Ewa A. Jankowska**, Department of Heart Diseases, Wrocław Medical University, Wrocław, Poland; **Mitja Lainscak**, Division of Cardiology, General Hospital Murska Sobota, Murska Sobota, Slovenia; **Carolyn S. P. Lam**, National Heart Centre Singapore and Duke-National University of Singapore, Singapore; **Alexander R. Lyon**, Department of Cardiology, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **John J. V. McMurray**, British Heart Foundation Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Scotland, United Kingdom; **Alexandre Mebazaa**, Anesthesiology and Critical Care, Université de Paris — Hôpital Lariboisière, Paris, France; **Richard Mindham**, United Kingdom, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France; **Claudio Muneretto**, Cardiothoracic Surgery, Asst Spedali Civili University of Brescia, Brescia, Italy; **Massimo Francesco Piepoli**, Cardiology, Guglielmo da Saliceto Hospital, AUSL Piacenza, Piacenza, Italy; **Susanna Price**, Cardiology & Adult Intensive Care Unit, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom; **Giuseppe M. C. Rosano**, IRCCS San Raffaele, Roma, Italy; **Frank Ruschitzka**, Department of Cardiology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; **Anne Kathrine Skibelund**, Denmark, ESC Patient Forum, Sophia Antipolis, France.

21. Приложение

В Группу подготовки научных документов ESC входят рецензенты и Национальные кардиологические общества ESC.

Рецензенты: Rudolf A. de Boer (CPG Review Coordinator) (Netherlands), P. Christian Schulze (CPG Review Coordinator) (Germany), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Stamatis Adamopoulos (Greece), Stefan D. Anker (Germany), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Johann Bauersachs (Germany), Antoni Bayes-Genis (Spain), Michael A. Borger (Germany), Werner Budts (Belgium), Maja Cikes (Croatia), Kevin Damman (Netherlands), Victoria Delgado (Netherlands), Paul Dendale (Belgium), Polychronis Dilaveris (Greece), Heinz Drexel (Austria), Justin Ezekowitz (Canada), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Gerasimos Filippatos (Greece), Alan Fraser (United Kingdom), Norbert

Frey (Germany), Chris P. Gale (United Kingdom), Finn Gustafsson (Denmark), Julie Harris (United Kingdom), Bernard Iung (France), Stefan Janssens (Belgium), Mariell Jessup (United States of America), Aleksandra Konradi (Russia), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ekaterini Lambrou (Cyprus), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Christophe Leclercq (France), Basil S. Lewis (Israel), Francisco Leyva (United Kingdom), Aleš Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Lars H. Lund (Sweden), Donna Mancini (United States of America), Josep Masip (Spain), Davor Milicic (Croatia), Christian Mueller (Switzerland), Holger Nef (Germany), Jens-Cosedis Nielsen (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Michel Noutsias (Germany), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Anna Sonia Petronio (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Eva Prescott (Denmark), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Dimitrios Richter (Greece), Evgeny Schlyakhto (Russia), Petar Seferovic (Serbia), Michele Senni (Italy), Marta Sitges (Spain), Miguel Sousa-Uva (Portugal), Carlo Gabriele Tocchetti (Italy), Rhian Touyz (United Kingdom), Carsten Tschoepe (Germany), Johannes Waltenberger (Germany).

Национальные кардиологические общества ESC, которые активно участвовали в процессе пересмотра 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности:

Algeria: Algerian Society of Cardiology, Messaad Krim; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamlet Hayrapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Deddo Moertl; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Isakh Mustafayev; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Alena Kurlianskaya; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel Depauw; **Bosnia and Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Zumreta Kušljagić; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Vojtěch Melenovský; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Brian Bridal Løgstrup; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Ahmed Magdy Mostafa; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Tiina Uettoa; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Johan Lassus; **France:** French Society of Cardiology, Damien Logeart; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zviad Kipiani; **Germany:** German Cardiac Society, Johann Bauersachs; **Greece:** Hellenic Society of Cardiology, Christina Chrysohoou; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Sepp; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Inga Jóna Ingimarsdóttir; **Ireland:** Irish Cardiac Society, Jim O'Neill; **Israel:** Israel Heart Society, Israel Gotsman; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Massimo Iacoviello; **Kazakhstan:** Association of Cardiologists of Kazakhstan, Amina Rakisheva; **Kosovo (Republic of):** Kosovo Society of Cardiology, Gani Bajraktari; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Olga Lunegova; **Latvia:**

Latvian Society of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lebanon:** Lebanese Society of Cardiology, Tony Abdel Massih; **Libya:** Libyan Cardiac Society, Hisham Benlamin; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Diana Žaliaduonytė; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Stephanie Noppe; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Alice Moore; **Moldova (Republic of):** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Ahmed Bennis; **Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Olivier C. Manintveld; **North Macedonia:** North Macedonian Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska Kostovska; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Geeta Gulati; **Poland:** Polish Cardiac Society, Ewa Straburzyńska-Migaj; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, José Silva-Cardoso; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Roxana Cristina Rimbaș; **Russian Federation:** Russian Society of Cardiology, Yury Lopatin; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Marina Foscoli; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Sinisa Stojkovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Eva Goncalvesova; **Slovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Javier Segovia; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Krister Lindmark; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Micha T. Maeder; **Syrian Arab Republic:** Syrian

Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Leila Abid; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Hakan Altay; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Leonid Voronkov; **United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland:** British Cardiovascular Society, Ceri Davies; **Uzbekistan:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Timur Abdullaev.

Комитет ESC по практическим рекомендациям (CPG): Colin N. Baigent (Chairperson) (United Kingdom), Magdy Abdelhamid (Egypt), Victor Aboyans (France), Sotiris Antoniou (United Kingdom), Elena Arbelo (Spain), Riccardo Asteggiano (Italy), Andreas Baumbach (United Kingdom), Michael A. Borger (Germany), Jelena Čelutkienė (Lithuania), Maja Cikes (Croatia), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk (Germany), Laurent Fauchier (France), Chris P. Gale (United Kingdom), Sigrun Halvorsen (Norway), Bernard Iung (France), Tiny Jaarsma (Sweden), Aleksandra Konradi (Russia), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Dipak Kotecha (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Basil S. Lewis (Israel), Ales Linhart (Czech Republic), Maja-Lisa Løchen (Norway), Jens-Cosedis Nielsen (Denmark), Steffen E. Petersen (United Kingdom), Eva Prescott (Denmark), Lis Neubeck (United Kingdom), Amina Rakisheva (Kazakhstan), Marta Sitges (Spain), Rhian M. Touyz (United Kingdom).

22. Список литературы

Со списком литературы можно ознакомиться на сайте www.escardio.org/guidelines.



ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)
ISSN 2782-2257 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО



Председатель редакционного
совета

Шляхто
Евгений Владимирович



Главный
редактор

Дупляков
Дмитрий Викторович



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