

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией

Распространенность и характеристика впервые выявленной ХСН у больных с одышкой, перенесших COVID-19

Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с ХСН в зависимости от индекса массы тела

Взгляд на проблему ХСН и остеопороза с позиций доказательной медицины: систематический обзор

Риск развития ХСН у больных СД 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ

Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы и перспективы

Оценка эффективности затрат на достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от БСК"

Российское кардиологическое общество
Перикардиты. Клинические рекомендации 2022



В ФОКУСЕ:

Острая и хроническая сердечная недостаточность



Эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности —

почему это важно?

- Ежегодно у **~30% пациентов** с симптоматической ХСН развиваются **эпизоды декомпенсации**¹
- Каждый второй или третий пациент с эпизодом декомпенсации ХСН нуждается в **повторном стационарном лечении в течение 30 дней** после госпитализации^{2,3}
- Доля повторных госпитализаций по поводу СН за два года наблюдения достигает **78,0%** в реальной практике⁴
- Несмотря на доступность современных методов лечения, у пациентов после эпизода декомпенсации СН сохраняется **высокий риск смерти**: он составляет **около 25% в течение 1 года**⁵



Узнайте больше о ХСН
www.saveheart.esculap-med.ru*

* Информационно-образовательный проект.

MA-M_VER-RU-0093-1 от 31.05.2022

СН — сердечная недостаточность; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

1. Butler J et al. Adv Ther. 2020; 37 (9): 4015–4032. 2. Butler J, et al. J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 935–944. 3. Арутюнов А. Г. и др. Кардиология. 2015; 55 (5): 12–21.
4. Виноградова НГ и др. Кардиология. 2020; 60 (3): 59–69. 5. Поляков В. С., Фомин И. В., Вайсберг А. Р. Кардиология. 2019; 59 (4S): 33–43.

При поддержке АО «Байер», 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., дом 18, строение 2; тел.: 8 (495) 231-12-00.
Для специалистов здравоохранения.



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

Подписано в печать: 05.04.2023

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 28 (3) 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

Галавич 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

Капиталан 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)

Ревивили 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.rosradio.ru/ru/subscription.html

Open Access

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

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

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

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 28 (3) 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

ОСТРАЯ И ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

- Козиолова Н. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В.*
Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией
- Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В.*
Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией: результаты 12-месячного наблюдения с группой контроля
- Масалкина О. В., Козиолова Н. А., Сюзева Н. М.*
Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию
- Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свиричев Ю. В.*
Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела

- 7 *Koziołova N. A., Mironova S. V., Ulybina E. V.*
Acute decompensated heart failure in patients with prediabetes: relationship with risk factors and comorbidities
- 17 *Kopyeva K. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V.*
Adverse cardiovascular events in patients with coronary microvascular dysfunction: results of a 12-month follow-up with a control group
- 27 *Masalkina O. V., Koziołova N. A., Syuzeva N. M.*
Prevalence and characteristics of newly diagnosed heart failure in patients with shortness of breath after coronavirus infection
- 38 *Medvedeva E. A., Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V., Sazonova Yu. V., Sviryaev Yu. V.*
Clinical and prognostic role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure depending on body mass index

МНЕНИЕ ПО ПРОБЛЕМЕ

OPINION ON A PROBLEM

- Агальцов М. В.*
Роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.
Отзыв на статью

- 46 *Agaltsov M. V.*
The role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure. Review of the article

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEWS

- Ларина В. Н., Щербина Е. С., Дрютова В. В., Ларин В. Г.*
Взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности и остеопороза с позиции доказательной медицины: систематический обзор
- Миронова С. В., Козиолова Н. А., Улыбина Е. В.*
Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ наблюдательных исследований

- 48 *Larina V. N., Shcherbina E. S., Dryutova V. V., Larin V. G.*
Evidence-based perspective on heart failure and osteoporosis: a systematic review
- 56 *Mironova S. V., Koziołova N. A., Ulybina E. V.*
Risk of heart failure in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy: a meta-analysis of observational studies

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CLINICAL CASE

- Ларина В. Н., Скиба И. К., Романова Т. А., Скиба А. С.*
Клинический случай пациента 24 лет с сердечной недостаточностью после перенесенного миокардита. Результаты кватротерапии

- 63 *Larina V. N., Skiba I. K., Romanova T. A., Skiba A. S.*
Twenty-four-year-old patient with heart failure after myocarditis. Results of quadruple therapy: a case report

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Валиева З. С., Мартынюк Т. В.

Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности

71

Valieva Z. S., Martynyuk T. V.

Choice of specific and anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension, depending on operability status

Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Недогода С. В., Гагарина Ю. В., Шабалина Е. А.

Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

79

Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Nedogoda S. V., Gagarina Yu. V., Shabalina E. A.

Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

LITERATURE REVIEW

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.

Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы и перспективы

94

Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.

Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

CLINICAL GUIDELINES

Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Тарловская Е. И., Моисеева О. М., Арутюнов А. Г., и др.

Перикардиты. Клинические рекомендации 2022 

107

Arutyunov G. P., Paleev F. N., Tarlovskaya E. I., Moiseeva O. M., Arutyunov A. G., et al.

Pericarditis. Clinical Guidelines 2022 



текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией

Козиолова Н. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В.

Цель. Определить частоту встречаемости, факторы риска развития и особенности течения острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) у больных с предиабетом.

Материал и методы. В течение 24 мес. в условиях кардиологического отделения многопрофильного стационара в исследование было последовательно включено 426 больных с ОДСН, из них 136, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения, были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия предиабета. Первую группу составил 51 (37,5%) больной с предиабетом, вторую — 85 (62,5%) больных без данной патологии. ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии. Предиабет определяли в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения. Уровень риска развития сахарного диабета (СД) 2 типа определяли с помощью онлайн-калькулятора шкалы FINDRISC. В первые 48 ч от начала госпитализации проводилась эхокардиография. Концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), цистатина С в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. Частота встречаемости предиабета среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар в течение 24 мес. составила 37,5%. У 9,8% предиабет был верифицирован до госпитализации. Больные с предиабетом и ОДСН были моложе, чаще регистрировалось ожирение с индексом массы тела (ИМТ) >30 кг/м², была больше окружность талии, чаще регистрировалась неалкогольная жировая болезнь печени по результатам увеличения трансаминаз в анамнезе. У больных ОДСН и предиабетом были более выражены симптомы застоя, регистрировалась более высокая их частота, а также частота фенотипа "влажный-теплый". Доза спиронолактона была выше при госпитализации в группе больных с ОДСН и предиабетом. В этой же группе лечение в стационаре было более длительным. Частота ОДСН с сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), выраженность диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ у больных с ИМТ >30 кг/м², индексированный объем левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии были статистически значимо выше в группе больных с ОДСН и предиабетом. При высоком риске развития СД 2 типа были статистически значимо выше концентрации NT-proBNP, триглицерид/глюкозного индекса, цистатина С, выраженность ДД ЛЖ, ниже — скорость клубочковой фильтрации.

Заключение. Развитие ОДСН у больных предиабетом взаимосвязано с множественными факторами риска и коморбидной патологией, характеризуется более выраженными признаками застоя, более длительной госпитализацией, преимущественно сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ в сочетании

с тяжелой ДД ЛЖ, гипертрофией ЛЖ и активацией неспецифического воспаления.

Ключевые слова: острая декомпенсация сердечной недостаточности, предиабет.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Козиолова Н. А.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Миронова С. В. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-1788-4282, Улыбина Е. В. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-5480-2736.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММ — индекс массы миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОТ — окружность талии, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — относительный риск.

Рукопись получена 18.02.2023

Рецензия получена 09.03.2023

Принята к публикации 27.03.2023



Для цитирования: Козиолова Н. А., Миронова С. В., Улыбина Е. В. Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности у больных с предиабетом: связь с факторами риска и коморбидной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5373. doi:10.15829/1560-4071-2023-5373. EDN BYNLTO

Acute decompensated heart failure in patients with prediabetes: relationship with risk factors and comorbidities

Koziołova N. A., Mironova S. V., Ulybina E. V.

Aim. To determine the incidence, risk factors and course of acute decompensated heart failure (ADHF) in patients with prediabetes.

Material and methods. Within 24 months, 426 patients hospitalized to cardiology department of a multidisciplinary hospital with ADHF were consecutively included in the study. In addition, 136 patients who met the inclusion criteria and did not have exclusion criteria were divided into 2 groups depending on prediabetes presence. The first group consisted of 51 (37,5%) patients with prediabetes, the second — 85 (62,5%) patients without this pathology. ADHF was verified based on a rapid increase in symptoms and signs of hypoperfusion. Prediabetes was

defined according to World Health Organization criteria. The risk level for type 2 diabetes was determined using the FINDRISC online calculator. In the first 48 hours of hospitalization, echocardiography was performed. The serum concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and cystatin C was determined using enzyme immunoassay.

Results. The incidence of prediabetes among patients with ADHF was 37,5%. In 9,8%, prediabetes was verified prior to hospitalization. Patients with prediabetes and ADHF were younger and were more likely to have obesity with a body mass index (BMI) of more than 30 kg/m², non-alcoholic fatty liver disease, and higher

waist circumference. In patients with ADHF and prediabetes, congestion symptoms were more pronounced, their higher frequency was recorded, as well as the frequency of wet-warm phenotype. Spironolactone dose was higher during hospitalization in the group of patients with ADHF and prediabetes. In the same group, the duration of hospitalization was longer. Prevalence of ADHF with preserved and mildly reduced ejection fraction (EF), severity of LV diastolic dysfunction (DD), LV mass index in patients with BMI >30 g/m², left atrial volume index, pulmonary artery systolic pressure were significantly higher in the group of patients with ADHF and prediabetes. At a high risk of type 2 diabetes, the concentrations of NT-proBNP, triglyceride/glucose index, cystatin C, LV diastolic dysfunction severity were significantly higher, and the glomerular filtration rate was lower.

Conclusion. The development of ADHF in patients with prediabetes is interrelated with multiple risk factors and comorbidities, characterized by more pronounced congestion, longer hospitalization, predominantly preserved and mildly reduced EF in combination with severe LVDD, LV hypertrophy, and activation of nonspecific inflammation.

Keywords: acute decompensated heart failure, prediabetes.

Relationships and Activities: none.

E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Koziołova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Mironova S. V. ORCID: 0000-0002-1788-4282, Ulybina E. V. ORCID: 0000-0001-5480-2736.

*Corresponding author: nakoziołova@mail.ru

Received: 18.02.2023 **Revision Received:** 09.03.2023 **Accepted:** 27.03.2023

For citation: Koziołova N. A., Mironova S. V., Ulybina E. V. Acute decompensated heart failure in patients with prediabetes: relationship with risk factors and comorbidities. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5373. doi:10.15829/1560-4071-2023-5373. EDN BYNLTO

Ключевые моменты

- Определена частота встречаемости предиабета среди больных с острой декомпенсацией сердечной недостаточностью (ОДСН).
- Развитие ОДСН у больных с предиабетом взаимосвязано с множественными факторами сердечно-сосудистого риска и коморбидной патологией.
- ОДСН у больных с предиабетом характеризуется преимущественно сохраненной и умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка в сочетании с тяжелой диастолической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка, активацией неспецифического воспаления.

Развитие острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) определяет тяжесть течения недостаточности кровообращения, увеличивает риск ее прогрессирования и неблагоприятных, в т.ч. фатальных исходов [1]. Хорошо известно, по данным метаанализа рандомизированных клинических исследований и регистров, что сахарный диабет (СД) 2 типа не только является предиктором развития недостаточности кровообращения, но и увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти у больных острой сердечной недостаточностью на 32%, повторных госпитализаций — на 16% [2].

Предиабет, по данным метаанализа 15 наблюдательных исследований, увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) от 9% до 58% в зависимости метода его верификации [3].

Имеются сведения о том, что предиабет не менее значимый предиктор неблагоприятных событий у больных ХСН, но его значение для больных с ОДСН практически не изучалось [4-6].

Распространенность СД 2 типа среди госпитализированных больных с ХСН продемонстрирована

Key messages

- The incidence of prediabetes among patients with acute decompensated heart failure (ADHF) was determined.
- The development of ADHF in patients with prediabetes is interrelated with multiple cardiovascular risk factors and comorbidities.
- ADHF in patients with prediabetes is characterized by predominantly preserved and mildly reduced ejection fraction in combination with severe diastolic dysfunction and left ventricular hypertrophy, activation of nonspecific inflammation.

во многих крупных наблюдательных исследованиях, их метаанализах и составляет в среднем 45% [7-9].

Данные о частоте встречаемости предиабета у больных ОДСН крайне ограничены. По результатам наблюдательного исследования частота встречаемости предиабета у больных с ОДСН составила 17% [10]. Современные шкалы и калькуляторы позволяют рассчитать уровень риска развития СД 2 типа, но эти данные не изучались с позиций взаимосвязи их с риском развития ОДСН, ее тяжестью и прогрессированием [11].

У больных с предиабетом имеются ограниченные сведения о предикторах развития ОДСН, ее фенотипах при оценке нарушений систолической или диастолической функций сердца, структуре коморбидной патологии и ее вкладе в развитие данного острого состояния, особенностях терапии на госпитальном этапе [12].

Решение этих вопросов позволит своевременно предупреждать не только госпитализации, связанные с ОДСН, но и риск развития СД 2 типа, что может благоприятно влиять на прогноз и качество жизни больных с предиабетом.

Цель настоящего исследования — определить частоту встречаемости, факторы риска развития и особенности течения ОДСН у больных с предиабетом.

Материал и методы

В течение 24 мес. в условиях кардиологического отделения многопрофильного стационара в исследование было последовательно включено 426 больных с ОДСН, из них 136 пациентов соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Среди них у 51 (37,5%) больного был выявлен предиабет.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ОДСН верифицировали на основании быстрого нарастания симптомов и признаков гипоперфузии (низкое пульсовое артериальное давления, холодные конечности, заторможенность, олигурия) и застоя (ортопноэ, набухание яремных вен, отеки нижних конечностей, асцит, гепатомегалия), что потребовало экстренной госпитализации, внутривенной диуретической терапии, в ряде случаев инотропной поддержки и внутривенного введения вазодилататоров (Рекомендации Российского кардиологического общества, 2020).

Предиабет верифицировали в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (2011, 2019), рекомендованными Российской ассоциацией эндокринологов, с учетом развития острого состояния. Согласно рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) не выполнялся в условиях острого заболевания, поэтому предиабет верифицировался на основании данных медицинской документации до госпитализации (глюкоза плазмы крови натощак и ПГТТ) и/или концентрации глюкозы плазмы крови натощак через 8-14 ч голодания во время госпитализации в диапазоне 6,1 ммоль/л, но <7 ммоль/л, подтвержденной дважды с интервалом забора крови не <3 дней (2021). Для исключения транзиторной гипергликемии во время госпитализации, СД 2 типа, и подтверждения предиабета через 4-12 нед. после госпитализации при стабильном состоянии больных у лиц с уровнем глюкозы плазмы крови натощак <7,0 ммоль/л, проводился ПГТТ и определение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена.

Категории риска развития СД 2 типа определяли с помощью онлайн-калькулятора шкалы FINDRISC¹ [11].

Критерием включения в исследование было наличие ОДСН. Критериями исключения были следующие: кардиогенный шок, отек легких, острые

тромбоэмболические осложнения, СД 1 и 2 типа, инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия давностью менее месяца, инсульт или транзиторная ишемическая атака давностью менее месяца, расщепляющаяся аневризма или диссекция аорты, большое хирургическое вмешательство давностью менее месяца, травмы сердца, инфекционный эндокардит, генетически обусловленные кардиомиопатии, острый перикардит, дисфункция щитовидной железы, острые гепатиты и циррозы, терминальная хроническая болезнь почек (ХБП), злоупотребление алкоголем, отечный синдром, не связанный с патологией сердца, онкологические заболевания, деменция и психические заболевания.

В соответствии с критериями в исследование было включено 136 больных ОДСН, которые были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия предиабета. Первую группу составил 51 (37,5%) больной с предиабетом, вторую — 85 (62,5%) больных без данной патологии.

Наличие застоя определяли по шкале клинической оценки застоя Консенсуса Европейского общества кардиологов (2010).

В зависимости от наличия симптомов и признаков застоя и гипоперфузии определялись фенотипы ОДСН по гемодинамическому профилю на основании классификации J. S. Forrester и L. W. Stevenson.

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы проводилась эхокардиография в первые 48 ч от начала госпитализации с использованием прибора VIVID 7 (GE Healthcare, США) по стандартной методике, рекомендованной Американским и Европейским обществом эхокардиографии.

Концентрацию N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы "Вектор-Бест" (Россия) на анализаторе "Expert Plus Microplate Reader" (Biochrom, Великобритания). Согласно Европейским практическим рекомендациям значение NT-proBNP для диагностики ОДСН независимо от наличия фибрилляции предсердий считали >450 пг/мл для больных младше 50 лет, >900 пг/мл — для больных в возрасте 50-75 лет и >1800 пг/мл — для больных старше 75 лет.

Состояние почек определяли по концентрации креатинина в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Creatinine-based), цистатину С и расчетной СКФ по цистатину С. Цистатин С определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа с использованием реактива фирмы "Вектор-Бест" (Россия) на анализаторе "Expert Plus Microplate Reader" (Biochrom, Великобритания). Нормальными значениями цистатина С считали 0,5-1,6 мг/л. Уве-

¹ https://reference.medscape.com/guide/medical-calculators/calculator_236/findrisc-diabetes-risk-calculator.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика клинико-anamнестических показателей больных
с ОДСН по группам обследуемых (n=136)**

Показатель	Первая группа (ОДСН + предиабет, n=51)	Вторая группа (ОДСН, n=85)	P
Возраст, лет	64,5±7,4	68,7±8,9	0,005
Пол, м/ж	14/37	36/49	0,119
Курение в настоящем или в прошлом, абс./%	15/29,4	40/47,1	0,064
Длительность ХСН, лет	6,2 [2,7; 8,5]	5,7 [1,9; 7,0]	0,286
Средний ФК ХСН до госпитализации	2,9 [2,2; 3,7]	2,7 [2,0; 3,8]	0,487
Предиабет в анамнезе, абс./%	5/9,8	0/0	0,014
Предиабет впервые выявленный, абс./%	46/90,2	0/0	<0,001
ГБ, абс./%	45/88,2	79/92,4	0,534
Гипертонический криз при поступлении, абс./%	2/3,9	0/0	0,271
ИБС, абс./%	28/54,9	39/45,9	0,401
ИМ/НС в анамнезе, абс./%	12/23,5	22/25,9	0,920
КШ в анамнезе, абс./%	8/15,9	9/10,6	0,546
ЧКВ в анамнезе, абс./%	15/29,4	21/24,7	0,688
ФП в анамнезе, абс./%	14/27,5	9/10,6	0,022
ФП при ЧСС >110 уд./мин при поступлении, абс./%	4/7,8	1/1,2	0,126
ТЭЛА в анамнезе, абс./%	3/5,9	2/2,4	0,556
Желудочковые нарушения ритма по ХМ ЭКГ, абс./%	43/84,3	74/87,1	0,849
ТИА, инсульт в анамнезе, абс./%	8/15,9	9/10,6	0,546
ХБП 3-4 стадий в анамнезе, абс./%	18/35,3	38/44,7	0,369
Пневмония при поступлении, абс./%	6/11,8	1/1,2	0,023
ХОБЛ в анамнезе, абс./%	6/11,8	8/9,4	0,915
Обострение ХОБЛ, абс./%	4/7,8	1/1,2	0,126
Острые воспалительные заболевания, абс./%	4/7,8	4/4,7	0,707
Анемия в анамнезе, абс./%	10/19,6	8/9,4	0,151
НАЖБП (трансаминазы), абс./%	24/47,1	18/21,2	0,004
САД, мм рт.ст.	142,5±14,8	138,7±12,0	0,104
ДАД, мм рт.ст.	93,8±8,4	91,6±7,1	0,105
Пульсовое АД, мм рт.ст.	50,4±15,1	47,2±14,9	0,316
ОТ, см	100,5±12,4	96,2±8,4	0,017
ОТ >88 см у жен, абс./%	33/89,2	33/67,3	0,035
ОТ >102 см у муж, абс./%	12/85,7	23/63,9	0,244
ИМТ, кг/м ²	33,6±5,4	29,7±6,8	<0,001
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	45/88,2	53/62,4	0,003

Сокращения: АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КШ — коронарное шунтирование, НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени, НС — нестабильная стенокардия, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧСС — частота сердечных сокращений.

личение экскреции альбумина с мочой или наличие протеинурии определялось с помощью тест-полоски.

Статистическую обработку осуществляли при помощи программы STATISTICA 12.0.

За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез был принят $p < 0,05$ при сравнении двух групп, при сравнении трех групп $p_{\text{mg}} < 0,017$. Проверка закона нормальности распределения показателей проводилась с ис-

пользованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Количественные признаки были представлены в виде средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений среднего ($M \pm SD$) при распределении, соответствующем закону нормального распределения; или медианы, нижнего и верхнего квартилей (Med [25; 75]) при распределении, отличающемся от закона нормального распределения. Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная частота проявления

Таблица 2

Сравнительная оценка лабораторных показателей больных с ОДСН по группам обследуемых (n=136)

Показатель	Первая группа (ОДСН + предиабет, n=51)	Вторая группа (ОДСН, n=85)	P
Гемоглобин, г/л	125,1 [90,8; 144,2]	129,0 [94,5; 144,7]	0,221
Гематокрит, %	39,4 [35,2; 44,6]	40,7 [36,5; 45,2]	0,456
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,6 [5,5; 6,9]	4,9 [3,7; 5,6]	<0,001
HbA _{1c} , %	6,2 [5,6; 6,4]	5,5 [4,7; 5,9]	<0,001
Холестерин общий, ммоль/л	6,5 [3,8; 7,8]	6,3 [3,4; 7,7]	0,756
ХС ЛНП, ммоль/л	3,9 [1,8; 4,6]	3,7 [1,4; 4,4]	0,841
ХС ЛВП, ммоль/л	1,12 [0,94; 2,01]	1,18 [0,89; 2,16]	0,372
ТГ, ммоль/л	1,87 [1,32; 5,27]	1,44 [1,12; 2,87]	0,003
ТГ/глюкозный индекс	6,17 [2,32; 8,67]	3,53 [2,07; 5,44]	<0,001
Уровень Na плазмы крови, ммоль/л	144±5	143±6	0,319
Уровень K плазмы крови, ммоль/л	4,5 [4,0; 5,0]	4,2 [3,7; 4,5]	0,187
Общий билирубин, мкмоль/л	19,1 [15,6; 28,2]	17,5 [13,8; 21,9]	0,127
АЛТ, МЕ/л	35,2 [27,4; 58,0]	29,4 [19,9; 38,7]	0,002
АСТ, МЕ/л	32,6 [26,9; 51,2]	29,9 [24,2; 49,5]	0,096
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	103,2 [78,2; 189,7]	92,4 [71,2; 156,0]	<0,001
Мочевина, ммоль/л	6,6 [4,6; 8,2]	6,3 [4,1; 9,8]	0,238
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	57,1 [43,2; 76,3]	63,8 [48,7; 80,1]	0,002
СКФ (CKD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	29/56,9	25/29,4	0,004
Цистатин С, мг/л	1,21 [1,08; 1,34]	1,13 [0,98; 1,12]	<0,001
СКФ cys (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	56,8 [36,7; 67,5]	64,8 [43,8; 72,8]	<0,001
СКФ cys (CKD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	35/68,6	24/28,2	<0,001
Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой, абс./%	17/33,3	13/15,3	0,025
Фибриноген, г/л	5,6 [3,1; 7,0]	4,1 [2,6; 4,8]	<0,001
СОЭ, мм/ч	28,7 [10,4; 51,2]	20,1 [17,2; 29,9]	0,005
С-реактивный белок, мг/л	11,6 [2,1; 24,5]	7,0 [2,5; 14,0]	<0,001
NT-proBNP, пг/мл	1891 [487,0; 12261]	1795 [463; 2546]	0,011

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТГ — триглицериды, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, K — калий, Na — натрий, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Сравнительная оценка клинических характеристик больных с ОДСН по группам обследуемых (n=136)

Показатель	Первая группа (ОДСН + предиабет, n=51)	Вторая группа (ОДСН, n=85)	P
Шкала клинической оценки застоя, баллы	4,0 [2,0; 6,0]	3,0 [2,0; 4,0]	0,002
Частота застоя по шкале клинической оценки, абс./%	38/74,5	44/51,8	0,015
ЧДД в мин в покое	22,6±2,5	22,1±3,8	0,404
Фенотип "влажный-теплый", абс./%	38/74,5	48/56,5	0,015
Фенотип "влажный-холодный", абс./%	3/5,9	10/11,8	0,408
Фенотип "сухой-теплый", абс./%	7/13,7	15/17,6	0,718
Фенотип "сухой-холодный", абс./%	3/5,9	12/14,1	0,230
SpO ₂ , %	93,4±4,8	94,0±4,5	0,464

Сокращения: ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ЧДД — частота дыхательных движений, SpO₂ — насыщение кислородом артериальной крови.

признака, частота проявления признака в процентах (%). При сравнении количественных показателей двух групп при распределении, отличающемся от закона нормального распределения, статистическая обработка была проведена с использованием

критерия Манна-Уитни; для качественных показателей — критерий χ^2 . Для сравнения показателей между тремя группами использовались параметрические и непараметрические методы: критерий Ньюмена-Кейлса, Краскела-Уоллиса, χ^2 . При попарном срав-

Таблица 4

Сравнительная оценка терапии ОДСН по группам обследуемых (n=136)

Показатель	Первая группа (ОДСН + предиабет, n=51)	Вторая группа (ОДСН, n=85)	P
Фуросемид парентеральный			
Стартовая доза в первые сутки, мг	80 [40; 100]	80 [60; 80]	0,786
Суммарная доза за время госпитализации, мг	240 [80; 440]	180 [60; 320]	0,018
Продолжительность лечения, дней	6,1 [3,1; 7,8]	4,2 [3,0; 5,3]	<0,001
Пероральные диуретики			
Суточная доза фуросемида, мг	40,0 [40,0; 80,0]	40,0 [40,0; 80,0]	0,867
Суточная доза торасемида, мг	20,0 [5,0; 20,0]	20,0 [5,0; 20,0]	0,891
Спиринолактон, мг	150 [50; 300]	100 [50; 200]	0,018
Нитроглицерин/инотропная поддержка/вазопрессоры			
Нитроглицерин парентерально, абс./%	24/47,1	40/47,1	0,825
Инотропная поддержка/вазопрессоры, абс./%	5/9,8	3/3,5	0,260
	4/7,8	2/2,4	0,282

Сокращение: ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности.

Таблица 5

Сравнительная оценка эхокардиографических показателей сердечно-сосудистой системы по группам обследуемых (n=136)

Показатель	Первая группа (ОДСН + предиабет, n=51)	Вторая группа (ОДСН, n=85)	P
ФВ ЛЖ, %	54,7±16,2	49,1±14,0	0,035
ФВ ЛЖ ≥50%, абс./%	37/72,5	37/43,5	0,003
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	9/17,6	32/37,6	0,018
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	5/9,8	16/18,8	0,245
Е/е' среднее	9,8 [5,6; 15,6]	8,8 [4,7; 13,6]	0,008
Е/е' среднее >9, абс./%	30/58,8	38/44,7	0,157
ИММЛЖ, г/м ^{2,7} (ожирение)	49,7 [39,0; 58,7]	47,2 [44,5; 50,9]	0,016
ИММЛЖ, г/м ²	102,8 [78,9; 128,6]	100,2 [74,3; 126,4]	0,131
ГЛЖ, абс./%	28/54,9	36/42,4	0,215
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	35,0 [25,9; 40,3]	33,8 [28,5; 46,2]	0,189
Объем ЛП/ППТ >34 мл/м ²	36/70,6	37/43,5	0,005
Малый диаметр ПП/ППТ, см/м ²	2,3 [1,4; 3,2]	2,2 [1,6; 3,4]	0,203
Малый диаметр ПП /ППТ >2,5 см/м ² , абс./%	21/41,2	32/37,6	0,821
СДЛА, мм рт.ст.	38,8 [28,7; 51,6]	35,0 [22,4; 47,6]	0,044
Легочная гипертензия, абс./%	41/80,3	62/72,9	0,439
Диаметр НПВ, мм	0,25 [0,20; 0,25]	0,20 [0,20; 0,25]	0,876
Расширение НПВ, абс./%	19/37,3	28/32,9	0,745
Отсутствие коллабирования НПВ, абс./%	18/35,3	25/29,4	0,600

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛП — левое предсердие, НПВ — нижняя полая вена, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, е' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана.

нении групп применялись критерий Манна-Уитни и χ^2 . Исследование взаимосвязи между количественными признаками проводили на основе ранговых коэффициентов корреляции Спирмена, между качественными признаками — использовали коэффициент взаимной сопряженности, предложенный А. А. Чупровым. Интерпретация полученных значений статистических критериев взаимосвязи проводилась согласно рекомендациям Rea & Parker.

Результаты

Частота встречаемости предиабета среди больных с ОДСН по обращаемости в кардиологический стационар в течение 24 мес. составила 37,5%. У 9,8% предиабет был верифицирован на основании показателей глюкозы плазмы крови натощак и ПГТТ до госпитализации по данным медицинской документации. Ни один больной не придерживался диеты с целью профилактики развития СД 2 типа, только

Таблица 6

Сравнительная оценка клинико-анамнестических показателей и параметров, отражающих течение ОДСН, в зависимости от риска развития СД 2 типа среди больных с предиабетом (n=51)

Показатель	Низкий риск (0-6), ОДСН + предиабет (n=7)	Слегка повышен/ умеренный (7-14), ОДСН + предиабет (n=12)	Высокий/очень высокий (>15), ОДСН + предиабет (n=32)	P _{mg}
Возраст, лет	63,7±7,8	64,9±8,1	66,7±6,8	0,014
Предиабет в анамнезе, абс./%	0/0	0/0	5/15,6	<0,001
ФП в анамнезе, абс./%	0/0	2/16,7	12/37,5	0,201
ОТ, см	98,4±16,2	100,2±12,5	106,0±14,8	0,002
ОТ >88 см у жен, абс./%	2/28,6	4/33,3	27/84,4	0,174
ОТ >102 см у муж, абс./%	2/28,6	6/50,0	4/12,5	0,142
ИМТ, кг/м ²	33,0±5,1	33,5±6,2	34,8±6,0	0,241
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	6/85,7	10/83,3	29/90,6	0,985
Шкала клинической оценки застоя, баллы	3,5 [2,0; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]	4,0 [2,0; 6,5]	0,276
Частота застоя по шкале клинической оценки, абс./%	3/42,9	5/41,7	30/93,8	0,259
Фенотип "влажный-теплый", абс./%	3/42,9	6/50,0	29/90,6	0,389
NT-proBNP, пг/мл	1847 [432,0; 681]	1926 [456; 5074]	2287 [654; 13564]	0,004
ФВ ЛЖ, %	54,4±16,2	55,0±14,8	52,4±13,9	0,287
ФВ ЛЖ ≥50%, абс./%	7/100,0	7/58,3	23/71,9	0,750
ФВ ЛЖ 40-49%, абс./%	0/0	2/16,7	7/21,9	0,471
ФВ ЛЖ <40%, абс./%	0/0	2/16,7	3/9,4	0,553
Е/е' среднее	9,1 [5,2; 14,7]	8,8 [4,5; 14,6]	10,8 [5,8; 17,1]	0,018
Е/е' среднее >9, абс./%	4/57,1	4/33,3	22/68,8	0,519
ИММЛЖ, г/м ^{2,7} (ожирение)	44,6 [36,2; 55,9]	45,4 [44,3; 51,6]	51,1 [38,6; 59,2]	0,012
ИММЛЖ, г/м ²	101,5 [71,0; 124,4]	103,1 [72,4; 129,1]	102,6 [74,2; 131,8]	0,274
ГЛЖ, абс./%	4/57,1	7/58,3	17/53,1	0,984
Объем ЛП/ППТ, мл/м ²	34,5 [24,2; 41,0]	33,7 [28,1; 47,3]	35,1 [28,4; 51,5]	0,349
Объем ЛП /ППТ >34 мл/м ²	4/57,1	5/41,7	27/84,4	0,453
СДЛА, мм рт.ст.	36,8 [26,2; 52,4]	38,9 [27,1; 48,5]	39,2 [29,9; 54,4]	0,156
Легочная гипертензия, абс./%	5/71,4	9/75,0	27/84,4	0,952
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	6,2 [5,8; 6,9]	6,4 [5,7; 6,9]	6,8 [6,2; 6,9]	0,012
HbA _{1c} , %	6,1 [5,5; 6,3]	6,2 [5,7; 6,5]	6,2 [5,8; 6,5]	0,487
ТГ, ммоль/л	1,67 [1,29; 5,13]	1,96 [1,45; 5,18]	2,24 [1,37; 5,85]	0,079
ТГ/глюкозный индекс	5,18 [2,68; 7,89]	6,27 [3,03; 7,76]	7,62 [3,86; 8,44]	<0,001
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	100,5 [75,1; 179,0]	103,6 [79,2; 181,4]	104,1 [72,4; 201,8]	0,239
СКФ (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	60,4 [48,0; 78,2]	57,5 [49,7; 67,2]	56,0 [35,1; 63,1]	0,164
СКФ (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	2/28,6	4/33,3	23/71,9	0,305
Цистатин С, мг/л	1,18 [1,03; 1,25]	1,16 [1,11; 1,22]	1,23 [1,15; 1,34]	0,004
СКФ cys (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ²	59,2 [37,1; 67,9]	60,2 [34,5; 65,0]	54,9 [33,8; 66,3]	<0,001
СКФ cys (СКД-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	1/14,3	2/16,7	32/100,0	0,012
Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой, абс./%	2/28,6	4/33,3	11/34,4	0,978
Фибриноген, г/л	5,4 [3,5; 7,2]	5,8 [2,9; 7,7]	5,6 [3,3; 7,0]	0,672
АЛТ, МЕ/л	36,8 [24,3; 57,2]	29,5 [18,9; 68,7]	38,4 [22,5; 72,6]	0,104

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОТ — окружность талии, ПП — правое предсердие, ППТ — площадь поверхности тела, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТГ — триглицериды, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, СКД-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, е' среднее — средняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

3,9% больных с предиабетом принимали метформин. У остальных больных предиабет был впервые выявлен во время госпитализации. Через 4-12 нед. после госпитализации у 38 (74,5%) включенных в исследование больных предиабет был подтвержден

по данным ПГТТ и концентрации глюкозы плазмы крови натощак, у остальных больных — только по концентрации глюкозы плазмы крови натощак. Транзиторная гипергликемия во время острого состояния и СД 2 типа были исключены.

В таблице 1 представлены клинико-анамнестические данные до и во время госпитализации по группам обследуемых. Больные с предиабетом и ОДСН были моложе, чаще регистрировалось ожирение с индексом массы тела (ИМТ) $>30 \text{ кг/м}^2$, была больше окружность талии (ОТ), чаще регистрировалась неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) по результатам увеличения трансаминаз в анамнезе.

Группы были сопоставимы по терапии ХСН и сопутствующих заболеваний до госпитализации.

Сравнительная характеристика лабораторных показателей по группам обследуемых представлена в таблице 2.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и предиабетом были получены следующие данные: выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи ОТ ($r=0,35$; $p=0,032$), глюкозы плазмы крови натощак ($r=0,48$; $p=0,027$), HbA_{1c} ($r=0,32$; $p=0,043$), триглицеридов (ТГ) ($r=0,52$; $p=0,014$), ТГ/глюкозного индекса ($r=0,64$; $p=0,002$), аланинаминотрансферазы (АЛТ) ($r=0,30$; $p=0,038$), фибриногена ($r=0,42$; $p=0,048$), С-реактивного белка ($r=0,44$; $p=0,045$), цистатина С ($r=0,56$; $p=0,002$), обратные высокой степени зависимости: СКФ (СКД-EPI), основанной на креатинине и цистатине С ($r=-0,52$; $p=0,011$ и $r=-0,62$; $p=0,005$, соответственно) с концентрацией NT-proBNP в крови.

В таблице 3 дана сравнительная характеристика клинической симптоматики больных с ОДСН по группам обследуемых.

У больных ОДСН и предиабетом были более выражены симптомы застоя, регистрировалась более высокая их частота, а также частота фенотипа "влажный-теплый", чем у больных без нарушений углеводного обмена.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и предиабетом была определена прямая, средней степени зависимости, статистически значимая взаимосвязь между глюкозой плазмы крови натощак и средним баллом по шкале застоя ($r=0,35$; $p=0,041$).

Сравнительная оценка терапии ОДСН по группам обследуемых представлена в таблице 4.

Принимаемая доза спиронолактона при госпитализации была выше в группе больных с ОДСН и предиабетом. В этой же группе продолжительность лечения в стационаре была более длительной.

Сравнительная оценка эхокардиографических показателей сердечно-сосудистой системы по группам обследуемых дана в таблице 5.

Фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и частота ХСН с сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, выраженность диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ у больных с ИМТ $>30 \text{ кг/м}^2$, индексированный объ-

ем левого предсердия, систолическое давление в легочной артерии были статистически значимо выше в группе больных с ОДСН и предиабетом.

При проведении корреляционного анализа у больных ОДСН и предиабетом были выявлены прямые, средней и высокой степени зависимости, статистически значимые взаимосвязи ФВ ЛЖ ($r=0,36$; $p=0,045$), E/e' ($r=0,51$; $p=0,013$), ИММ ЛЖ у больных с ожирением ($r=0,65$; $p=0,005$) с глюкозой плазмы крови натощак.

В таблице 6 представлена сравнительная оценка клинико-анамнестических показателей и параметров, отражающих течение ОДСН, в зависимости от категории риска развития СД 2 типа среди больных с предиабетом.

Было найдено, что у больных ОДСН и предиабетом при высоком и очень высоком риске развития СД 2 типа статистически значимо были выше не только концентрация глюкозы плазмы натощак в диапазоне 6,1–7 ммоль/л, но и NT-proBNP, E/e' , ТГ/глюкозный комплекс, цистатин С, ниже — СКФ, рассчитанная как по креатинину, так и цистатину С. Больные ОДСН и предиабетом с высоким и очень высоким риском развития СД 2 типа были старше и имели более высокие показатели ОТ.

Ограничения исследования. Для более точного определения распространенности предиабета у больных ОДСН, особенностей ее течения у данной категории пациентов представлена недостаточная по объему выборка больных ($n=51$). Для получения более точной информации о факторах риска развития ОДСН и предиабетом следует в анализ для сравнения включить группу больных и с СД 2 типа и ОДСН, а для новых выявленных факторов риска формирования ОДСН у больных с предиабетом необходимо определять их предикторное значение.

Обсуждение

В нашем исследовании частота встречаемости предиабета среди больных с ОДСН составила 37,5%. В литературе в единичных исследованиях представляются данные подобного рода. В исследовании Khoo K, et al. (2018) частота регистрации предиабета среди 1191 госпитализированного пациента с ОДСН составила 34% [10]. В этом исследовании возраст больных с предиабетом и ОДСН был значительно старше: 84 года vs 64,5 лет в нашем исследовании. Это отличие связано с тем, что в многочисленных российских наблюдательных исследованиях, в которых изучается ХСН, в отличие от международных, больные были более молодые, что связано с большей распространенностью среди них факторов риска недостаточности кровообращения, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия.

Из анамнестических и лабораторных данных в нашем исследовании у больных предиабетом и ОДСН

чаще регистрировалась НАЖБП, в т.ч. более высокая концентрация АЛТ в крови. Предполагается, что в данном случае имеет место взаимосвязь НАЖБП и АЛТ не столько с ОДСН (NT-proBNP), сколько более высоким ИМТ и большей ОТ [13]. Но полученные результаты требуют подтверждения на большей выборке больных.

Как и в работе Khoo K, et al. (2018), в нашем исследовании у больных с предиабетом ОДСН характеризовалась преимущественно сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ: 62% vs 91,2% [10]. Предполагается, что в нашем исследовании более высокая частота ФВ ЛЖ в этом диапазоне была связана с более высокой частотой такой коморбидной патологии, как ХБП (56,9%), хроническая обструктивная болезнь легких (11,8%), фибрилляция предсердий (27,5%), которая в большей степени взаимосвязана с изменениями диастолической функции ЛЖ и фиброзом миокарда [14].

Так же как и больных с СД 2 типа при развитии ОДСН, у пациентов с предиабетом определяется более низкая фильтрационная функция почек, в отличие от обследуемых без нарушений углеводного обмена, что предопределяет более тяжелое течение декомпенсации недостаточности кровообращения [15, 16].

Известно, что ХСН взаимосвязана с активацией как высокоинтенсивного, так и низкоинтенсивного неспецифического воспаления, но на фоне последнего прогрессирование недостаточности кровообращения более выражено [17]. При ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ увеличение значения С-реактивного белка ассоциируется с сопутствующей патологией [18]. Мы предполагаем, что в нашем исследовании статистически значимое увеличение данного показателя у больных предиабетом взаимосвязано как с более тяжелой ОДСН, так и дизгликемией [19].

Эти же самые механизмы неспецифического воспаления, по-видимому, уменьшают экспрессию Ca^{2+} -регулирующего гена в саркоплазматическом ретикулуле, способствуют формированию гипертрофии ЛЖ и фиброза миокарда у больных ОДСН и предиабетом. Вклад предиабета в развитие гипертрофии ЛЖ и других структурных изменений сердца представлен в ряде работ [20].

В нашем исследовании было продемонстрировано, что у больных с высоким и очень высоким риском развития СД 2 типа определялась более выраженная ОДСН при оценке NT-proBNP по сравнению с пациентами низкого и среднего риска. В подтверждение этого вывода можно привести данные метаанализа 3 наблюдательных исследований Pandey A, et al. (2021), в котором было найдено, что увеличение NT-proBNP >125 пг/мл у больных предиабетом и СД 2 типа связано с риском развития ХСН и ее прогрессирования [21].

В нашем исследовании у больных ОДСН и предиабетом статистически значимо был выше ТГ/глюкоз-

ный индекс в сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена. Известно, что данный показатель является маркером инсулинорезистентности и предиктором риска сердечно-сосудистых событий у больных с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако его значение для больных с ОДСН и предиабетом неизвестно. В одном из ретроспективных наблюдательных исследований было найдено, что ТГ/глюкозный индекс, превышающий значение 9,32, по сравнению со значением 2,09 у больных с ОДСН взаимосвязан с увеличением относительного риска (RR) общей смерти (RR 2,09, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,23-3,55; $p=0,006$), сердечно-сосудистой смерти (RR 2,31, 95% ДИ: 1,26-4,24; $p=0,007$) и больших сердечно-сосудистых событий (RR 1,83, 95% ДИ: 1,18-3,01; $p=0,006$) [22]. Причем кумулятивный риск первичных конечных точек увеличивался по мере увеличения ТГ/глюкозного индекса. По нашим данным следует отметить наличие взаимосвязи между риском развития СД 2 типа и ТГ/глюкозным индексом у больных ОДСН и предиабетом, что предполагает увеличение риска развития неблагоприятных исходов.

В исследовании было определено статистически значимое увеличение концентрации фибриногена в крови у больных ОДСН и предиабетом. Мы не нашли в доступных интернет-ресурсах подтверждения и объяснения этих данных, но в одном из наблюдательных исследований было показано, что уровни фибриногена были связаны с глюкозой плазмы крови натощак и HbA_{1c} у стабильных пациентов с ИБС [23]. Кроме того, повышенный уровень фибриногена был независимо связан с RR развития больших сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС, особенно, среди пациентов с предиабетом и СД 2 типа. Предполагается, что фибриноген может дополнить стратификацию сердечно-сосудистого риска.

Заключение

Частота встречаемости предиабета среди больных с ОДСН составила 37,5%. Только у 9,8% обследуемых с ОДСН предиабет был выявлен до госпитализации. Факторами риска развития ОДСН для больных с предиабетом явились ожирение с ИМТ >30 кг/м² в сочетании с гипертрофией ЛЖ, ХБП, НАЖБП, и активация неспецифического воспаления. Течение ОДСН у больных с предиабетом было более тяжелым по уровню NT-proBNP с высокой частотой и выраженностью симптомов застоя, характеризовалось наличием сохраненной и умеренно сниженной ФВ ЛЖ, более выраженной ДД ЛЖ, что привело к необходимости использования более высоких доз спиронолактона и увеличению продолжительности лечения. При высоком и очень высоком риске развития СД 2 типа у больных ОДСН и предиабетом отмечалась более тяжелая декомпенсация недостаточности кро-

вообращения с более выраженной ДД ЛЖ, нарушениями фильтрационной функции почек на фоне увеличения выраженности абдоминального ожирения.

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

Литература/References

- Okunev IM, Kochergina AM, Kashtalap VV. Chronic and acute decompensated heart failure: actual issues. Complex problems of cardiovascular diseases. 2022;11(2):184-95. (In Russ). Окунев И. М., Кочергина А. М., Кашталап В. В. Хроническая и острая декомпенсированная сердечная недостаточность: актуальные вопросы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(2):184-95. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-2-184-195.
- Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2017;40(11):1597-605. doi:10.2337/dc17-0697.
- Cai X, Liu X, Sun L, et al. Prediabetes and the risk of heart failure: A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(8):1746-53. doi:10.1111/dom.14388.
- Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, et al.; CHARM Investigators and Committees. Prevalence of Prediabetes and Undiagnosed Diabetes in Patients with HFpEF and HFrEF and Associated Clinical Outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(5-6):545-9. doi:10.1007/s10557-017-6754-x.
- Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP, et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes Across the Glycemic Spectrum: Insights From the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(5):453-64. doi:10.1016/j.jacc.2021.05.004.
- Pochinka IG, Strongin LG, Botova SN, et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Five-Year Survival of Patients Hospitalized Because of Acute Decompensated Heart Failure. *Kardiologiya*. 2017;57(9):14-9. (In Russ.) Починка И. Г., Стронгин Л. Г., Ботова С. Н. и др. Влияние сахарного диабета 2-го типа на 5-летнюю выживаемость пациентов, госпитализированных с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2017;57(9):14-9. doi:10.18087/cardio.2017.9.10027.
- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134(23):e535-e78. doi:10.1161/CIR.0000000000000450.
- Shevelek AN. Interrelation of plasma levels of aldosterone and indicators of carbohydrate metabolism in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3991. (In Russ.) Шевелёк А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3991. doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.
- Vaisberg AR, Tarlovskaya EI, Fomin IV, et al. Disorders of carbohydrate metabolism in patients with chronic heart failure according to the local register. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4330. (In Russ.) Вайсберг А. Р., Тарловская Е. И., Фомин И. В. и др. Нарушения углеводного обмена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью по данным локального регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4330. doi:10.15829/1560-4071-2021-4330.
- Kho K, Lew J, Neef P, et al. Routine use of HbA_{1c} amongst inpatients hospitalised with decompensated heart failure and the association of dysglycaemia with outcomes. *Sci Rep*. 2018;8(1):13564. doi:10.1038/s41598-018-31473-8.
- Lindström J, Absetz P, Hemiö K, et al. Reducing the risk of type 2 diabetes with nutrition and physical activity — efficacy and implementation of lifestyle interventions in Finland. *Public Health Nutr*. 2010;13(6A):993-9. doi:10.1017/S1368980010000960.
- Håkansson E, Brunström M, Norberg H, et al. Prevalence and treatment of diabetes and pre-diabetes in a real-world heart failure population: a single-centre cross-sectional study. *Open Heart*. 2022;9(2):e002133. doi:10.1136/openhrt-2022-002133.
- Zhu W, Shi P, Fu J, et al. Development and application of a novel model to predict the risk of non-alcoholic fatty liver disease among lean pre-diabetics with normal blood lipid levels. *Lipids Health Dis*. 2022;21(1):149. doi:10.1186/s12944-022-01752-5.
- Lo CL, Lai YH, Chang SN, et al. The associations among co-morbidity, cardiac geometries and mechanics in hospitalized heart failure with or without preserved ejection fraction. *Clin Exp Hypertens*. 2017;39(5):473-80. doi:10.1080/10641963.2016.1273947.
- Ruiz-Garcia A, Arranz-Martinez E, Iturmendi-Martinez N, et al. Prevalence rates of chronic kidney disease and its association with cardiometabolic factors and cardiovascular diseases. SIMETAP-CKD study. *Clin Investig Arterioscler*. 2022;S0214-9168(22)00102-4. English, Spanish. doi:10.1016/j.arteri.2022.07.002.
- de la Espriella R, Navarro J, Mollar A, et al. Long-Term Prognostic Impact of Estimated Glomerular Filtration Rate on Admission in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure. *Cardiorenal Med*. 2022;12(4):179-88. doi:10.1159/000526105.
- Van Linthout S, Tschöpe C. Inflammation — Cause or Consequence of Heart Failure or Both? *Curr Heart Fail Rep*. 2017;14(4):251-65. doi:10.1007/s11897-017-0337-9.
- DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One*. 2018;13(8):e0201836. doi:10.1371/journal.pone.0201836.
- Demirkol ME, Alisik M, Yis OM. C-Reactive Protein to Albumin Ratio in Patients with Prediabetes and Diabetes Mellitus: HbA_{1c} and Inflammation. *Clin Lab*. 2022;68(8). doi:10.7754/Clin.Lab.2021.211108.
- Ghany R, Tamariz L, Chen G, et al. Impact of Prediabetes on Cardiac Function Among Primary Care Patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2022. doi:10.1089/met.2021.0006.
- Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Biomarker-Based Risk Prediction of Incident Heart Failure in Pre-Diabetes and Diabetes. *JACC Heart Fail*. 2021;9(3):215-23. doi:10.1016/j.jchf.2020.10.013.
- Huang R, Wang Z, Chen J, et al. Prognostic value of triglyceride glucose (TyG) index in patients with acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):88. doi:10.1186/s12933-022-01507-7.
- Liu SL, Wu NQ, Shi HW, et al. Fibrinogen is associated with glucose metabolism and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):36. doi:10.1186/s12933-020-01012-9.



Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией: результаты 12-месячного наблюдения с группой контроля

Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В.

Цель. Оценить развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неструктурным поражением коронарных артерий (КА) и коронарной микроваскулярной дисфункцией (КМД), выявленной по данным динамической однофотонной эмиссионной томографии (ОФЭКТ) миокарда, в течение 12 мес. наблюдения, в сравнении с пациентами без КМД.

Материал и методы. В исследование включено 118 пациентов (70 мужчин, средний возраст 62,0 (58,0; 69,0) лет) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (62 (59; 64)%) и неструктурным поражением КА. Оценку сывороточных уровней N-концевого промозгового натрийуретического пептида выполняли исходно с помощью иммуноферментного анализа. Резерв коронарного кровотока (CFR) оценивали по данным динамической ОФЭКТ. $CFR \leq 2$ являлся маркером КМД.

Результаты. Шесть пациентов вышли из исследования по причине утери контакта с ними, остальные были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: группа 1 включала больных с КМД ($CFR \leq 2$; $n=42$), а группа 2 составила группу контроля и включала больных без КМД ($CFR > 2$; $n=70$). В течение 12 мес. наблюдения у 25 пациентов зарегистрированы неблагоприятные события. По результатам анализа по Кэпеллану-Майеру выявлено, у пациентов с КМД частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше (45,2%, $n=19$), чем у пациентов без нее (8,6%, $n=6$) ($p<0,001$). По данным многофакторного регрессионного анализа наличие КМД (отношение шансов (ОШ) 2,42; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,26-5,85; $p<0,001$) и диастолической дисфункции (ДД) (ОШ 3,27; 95% ДИ: 2,26-5,64; $p<0,001$) являлись независимыми предикторами неблагоприятных исходов. Сочетание КМД с ДД более чем в 5 раз увеличивало риск неблагоприятных событий (ОШ 5,18; 95% ДИ: 3,61-11,84; $p<0,001$).

Заключение. Установлено, что у пациентов с неструктурным поражением КА наличие КМД, выявленной по данным динамической ОФЭКТ миокарда, было связано с более высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-мес. периода наблюдения, чем у пациентов без КМД. При этом сочетание КМД с ДД более чем в 5 раз увеличивало риск неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, коронарная микроваскулярная дисфункция, прогноз, резерв коронарного кровотока.

Отношения и деятельность. Грант Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

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

Копьева К. В.* — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0002-2285-6438, Мальцева А. Н. — аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула А. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Гракова Е. В. — д.м.н., в.н.с. отделения патологии миокарда, ORCID: 0000-0003-4019-3735, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Kristin-kop@inbox.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, КА — коронарные артерии, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, CFR — резерв коронарного кровотока.

Рукопись получена 30.10.2022

Рецензия получена 28.12.2022

Принята к публикации 01.02.2023



Для цитирования: Копьева К. В., Мальцева А. Н., Мочула А. В., Гракова Е. В., Завадовский К. В. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события у пациентов с коронарной микроваскулярной дисфункцией: результаты 12-месячного наблюдения с группой контроля. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5269. doi:10.15829/1560-4071-2023-5269. EDN AWEETA

Adverse cardiovascular events in patients with coronary microvascular dysfunction: results of a 12-month follow-up with a control group

Kopyeva K. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V.

Aim. To assess the development of adverse cardiovascular events in patients with non-obstructive coronary artery disease (CAD) and coronary microvascular dysfunction (CMD), identified by dynamic myocardial single-photon emission computed tomography (SPECT), during 12-month follow-up compared with patients without CMD.

Material and methods. The study included 118 patients (70 men, mean age, 62.0 [58.0; 69.0] years) with preserved ejection fraction (62 [59; 64] %) and non-obstructive CAD. Serum levels of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide were assessed at baseline by enzyme immunoassay. Coronary flow reserve (CFR) was assessed by dynamic SPECT. $CFR \leq 2$ was a CMD marker.

Results. Six patients discontinued participation in the study due to loss of contact with them, while the rest were divided into groups depending on CMD presence:

group 1 included patients with CMD ($CFR \leq 2$; $n=42$), and group 2 was the control group and included patients without CMD ($CFR > 2$; $n=70$). Within 12-month follow-up, 25 patients reported adverse events. According to Kaplan-Meier analysis, the prevalence of adverse cardiovascular events was higher in patients with CMD (45.2%, $n=19$) than in patients without it (8.6%, $n=6$) ($p<0,001$). Multivariate regression analysis showed that the presence of CMD (odds ratio (OR), 2.42; 95% confidence interval (CI), 1.26-5.85; $p<0,001$) and diastolic dysfunction (OR, 3.27; 95% CI, 2.26-5.64; $p<0,001$) were independent predictors of poor outcomes. The combination of CMD with diastolic dysfunction more than 5 times increased the risk of adverse events (OR, 5.18; 95% CI, 3.61-11.84; $p<0,001$).

Conclusion. We found that in patients with non-obstructive CAD, the presence of CMD, identified by dynamic myocardial SPECT, was associated with a higher risk

of adverse cardiovascular events within 12-month follow-up period than in patients without CMD. At the same time, the combination of CMD with diastolic dysfunction more than 5 times increased the risk of adverse outcomes.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, coronary microvascular dysfunction, prognosis, coronary blood flow reserve.

Relationships and Activities. Grant of the President of the Russian Federation No. MK-4257.2022.3.

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

Kopyeva K. V.* ORCID: 0000-0002-2285-6438, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula A. V. ORCID: 0000-0003-0883-466X, Grakova E. V. ORCID: 0000-0003-4019-3735, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author: Kristin-kop@inbox.ru

Received: 30.10.2022 **Revision Received:** 28.12.2022 **Accepted:** 01.02.2023

For citation: Kopyeva K. V., Maltseva A. N., Mochula A. V., Grakova E. V., Zavadovsky K. V. Adverse cardiovascular events in patients with coronary microvascular dysfunction: results of a 12-month follow-up with a control group. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5269. doi:10.15829/1560-4071-2023-5269. EDN AWEETA

Ключевые моменты

- Наличие коронарной микроваскулярной дисфункции (КМД) ассоциировано с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.
- Сочетание КМД с диастолической дисфункцией более чем в 5 раз увеличивает риск неблагоприятных событий.
- Наличие КМД ассоциировано с параметрами диастолической дисфункции.

Key messages

- The presence of coronary microvascular dysfunction is associated with a high risk of adverse cardiovascular events.
- The combination of coronary microvascular dysfunction with diastolic dysfunction more than 5 times increases the risk of adverse events.
- The presence of coronary microvascular dysfunction is associated with parameters of diastolic dysfunction.

Распространенность хронической сердечной недостаточности (СН) составляет ~2% населения всего мира и продолжает неуклонно расти, с прогнозируемым общим увеличением на 46% к 2030г, что составит >8 млн человек [1]. Кроме того, на СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) приходится примерно половина случаев, а смертность, связанная с данной патологией, сравнима с уровнем смертности от некоторых видов негематологического рака [2].

В последнее время появляется все больше данных, указывающих на коронарную микроваскулярную дисфункцию (КМД) как основную детерминанту патологического каскада, приводящего к развитию и прогрессированию СНсФВ, в частности, у больных без стенозирующего поражения коронарных артерий (КА) [3]. Сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек и т.д., могут инициировать системную воспалительную реакцию, которая способствует развитию оксидативного стресса в эндотелиальных клетках, ухудшению их функции и снижению биодоступности оксида, запуская сложные молекулярные пути, которые, в конечном итоге, приводят к секреции коллагена и как следствие развитию миокардиального фиброза, повышенной ригидности и диастолической дисфункции (ДД) [4].

Резерв коронарного кровотока (coronary flow reserve, CFR), количественно определяемый как отно-

шение гиперемизированного миокардиального кровотока к кровотоку в покое, является функциональной мерой ишемии крупных и мелких сосудов, а при отсутствии окклюзирующего поражения субэпикардальных КА отражает наличие КМД [5]. В настоящее время позитронно-эмиссионная томография сердца является "золотым стандартом" для оценки микроваскулярной перфузии, однако ее применение не распространено в реальной клинической практике ввиду сложности и высокой стоимости процедуры [6]. Другим методом определения абсолютных показателей перфузии является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) миокарда [4]. Эта методика появилась относительно недавно, с появлением нового класса гамма-камер, оснащенных полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуридовыми детекторами (Cadmium-Zinc-Telluride, CZT), которые позволяют количественно определять CFR и миокардиальный кровоток посредством динамической визуализации с хорошей точностью и корреляцией [4]. Тем не менее влияние КМД, полученной по данным динамической ОФЭКТ миокарда, на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с неструктурным поражением КА и сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до сих пор не анализировалось.

Целью данного исследования являлась оценка развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с КМД, выявленной по данным ди-

намической ОФЭКТ, в течение 12 мес. наблюдения в сравнении с пациентами без КМД.

Материал и методы

Набор пациентов осуществлялся на базе Научно-исследовательского института кардиологии, Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом данного научно-исследовательского института (протокол № 204 от 18 ноября 2020г). Информированное письменное согласие получено от всех пациентов до начала процедур исследования.

С декабря 2020г по сентябрь 2021г последовательно было включено 118 пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ (62 (59; 64)%) и необструктивным поражением КА (70 мужчин; средний возраст 62,0 (58,0; 69,0) лет), соответствующих критериям включения/исключения.

Критерии включения: 1) необструктивное (<50%) поражение КА по данным коронарной компьютерной томографической ангиографии; 2) документированная по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; 3) синусовый ритм; 4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: 1) перенесенный ранее инфаркт миокарда; 2) планируемая коронарная реваскуляризация и/или предшествующая реваскуляризация КА; 3) систолическое артериальное давление >160 мм рт.ст.; 4) симптоматическая гипотензия со средним систолическим артериальным давлением <90 мм рт.ст.; 5) атриовентрикулярная блокада II-III степени, синдром слабости синусового узла; 6) персистирующая или хроническая форма фибрилляции и/или трепетания предсердий; 7) недостаточность или стеноз клапанов сердца ≥ 2 степени; 8) гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии; 9) перенесенная ранее тромбоэмболия легочной артерии с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в правом желудочке ≥ 45 мм рт.ст.); 10) тяжелая форма бронхиальной астмы и/или хроническая обструктивная болезнь легких; 11) патология щитовидной железы; 12) скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI) <50 мл/мин/1,73 м²; 13) печеночная недостаточность класса С по Чайлд-Пью; 14) острые и хронические воспалительные заболевания сердца; 15) уровень гемоглобина <100 г/дл; 16) инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение 90 дней до включения в исследование; 17) индекс массы тела >35 кг/м²; 18) желудочковая экстрасистолия III-V градации (по Lown).

ЭхоКГ. Для выполнения двухмерной (2D, B-real time) трансторакальной ЭхоКГ использовали ультразвуковой сканер с улучшенной визуализацией Philips Affiniti 70. Все исследования были выполнены одним высококвалифицированным специалистом.

Выявление ДД ЛЖ основывалось на оценке шести показателей: пик E, отношение E/A, lateral e', среднее отношение E/e', индексированный объем левого предсердия (ЛП) и пиковая скорость трикуспидальной регургитации. ДД ЛЖ диагностировалась при наличии ≥ 3 ненормальных значений показателей [7].

Динамическая ОФЭКТ. За 24 ч до исследования пациентам отменяли прием бета-адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальциевых каналов, кофеина и производных метилксантина. Исследования выполняли в утренние часы, натощак, на фоне синусового ритма, по двухдневному протоколу "покой-нагрузка" с использованием радиофармпрепарата ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (^{99m}Tc-МИБИ), который вводили внутривенно болюсно в дозировке 260-444 МБк. Для выполнения исследования в состоянии нагрузки использовали стресс-агент аденозинтрифосфат, который вводили внутривенно при помощи инфузомата в дозировке 160 мкг/кг/мин в течение 4 мин.

Для коррекции аттенюации выполняли низкодозовую компьютерную томографию органов грудной клетки. Все исследования были выполнены на гибридном компьютерном томографе Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, США), оснащенном гамма-камерой с высокочувствительными полупроводниковыми CZT-детекторами. Общая эффективная лучевая нагрузка исследования составила $\sim 6,25$ мЗв.

Полученные скintiграфические изображения обрабатывали на специализированной рабочей станции Xeleris II (GE Healthcare, Израиль). Определяли стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии: Summed Stress Score — сумма баллов при нагрузке, Summed Rest Score — сумма баллов в покое, Summed Difference Score — разница между нагрузкой и покоем, а также количественные показатели: Stress Myocardial Blood Flow (stress-MBF) — миокардиальный кровоток при нагрузке, Rest Myocardial Blood Flow (rest-MBF) — миокардиальный кровоток в покое, CFR. Динамическая ОФЭКТ являлась критерием диагностики КМД — при отсутствии окклюзирующего поражения субэпикардиальных КА CFR ≤ 2 являлся маркером КМД.

Коронарная компьютерная томографическая ангиография. Подготовка к исследованию проводилась по стандартному протоколу, перед каждым сканированием оценивали частоту сердечных сокращений и артериальное давление. Все пациенты получали 0,5 мг нитроглицерина сублингвально. Для контрастного усиления использовали 70-90 мл неионогенного контрастного вещества (йопамидол 370 мг, Bracco Diagnostics, Италия), который вводили внутривенно через кубитальный катетер. Согласно модифицированной классификации Ассоциации кардиологов КА подразделялись на 16 сегментов [8].

Таблица 1

Исходная клиничко-демографическая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1/КМД+, n=42	Группа 2/КМД-, n=70	p-value
Возраст, годы	61,5 (55,0; 66,0)	62,0 (60,0; 67,0)	0,124
Мужчины, n (%)	26 (61,9)	44 (62,8)	0,919
ИМТ, кг/м ²	29,7 (27,6; 32,0)	30,1 (27,7; 34,1)	0,254
ГБ, n (%)	37 (88,1)	43 (61,4)	0,061
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	11 (26,2)	5 (7,1)	0,003
COVID-19 в анамнезе, n (%)	7 (16,7)	12 (17,1)	0,312
ХОБЛ, n (%)	6 (14,3)	13 (18,6)	0,718
Пароксизмальная форма ФП, n (%)	7 (16,7)	11 (15,7)	0,761
ХСН, n (%)	34 (80,9)	24 (34,3)	<0,001
Курение, n (%)	11 (26,2)	4 (5,7)	0,012
СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	76,8 (63,0; 81,0)	78,0 (64,0; 87,0)	0,476
Общий холестерин, ммоль/л	4,65 (3,67; 5,25)	4,34 (3,54; 4,98)	0,932
ХС ЛНП, ммоль/л	3,13 (2,15; 3,51)	2,99 (2,25; 3,87)	0,856
ХС ЛВП, ммоль/л	1,07 (0,85; 1,31)	1,06 (0,96; 1,26)	0,889
Триглицерида, ммоль/л	1,78 (1,23; 1,97)	1,67 (1,22; 1,92)	0,870
Гемоглобин, г/дл	134 (121; 143)	137 (128; 142)	0,464
Калий, ммоль/л	4,67 (4,12; 5,01)	4,87 (4,43; 5,21)	0,517
Фибриноген, г/л	3,27 (3,14; 3,14)	3,10 (2,86; 3,43)	0,767
HbA _{1c} , %	5,9 (5,1; 6,9)	5,8 (5,1; 6,4)	0,098
NT-proBNP, пг/мл	404,2 (249,5; 1533,4)	156,3 (135,26; 274,7)	0,004
вЧСРБ, г/л	4,1 (3,0; 11,4)	2,3 (1,1; 8,7)	0,011

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция 2019, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Биохимический анализ. Забор крови осуществлялся путем венепункции, а образцы сыворотки, полученные после центрифугирования, хранились при температуре -24°С с одним циклом замораживания-оттаивания. Уровни N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (Biomedica, Австрия).

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события и динамическое наблюдение. Неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями являлись смертельные исходы и госпитализации по поводу декомпенсации СНсФВ, прогрессирование СН на 1 и более функциональный класс (ФК) по NYHA, переход в более тяжелую стадию СН (по классификации Н.Д. Стражеско, В.Х. Василенко, 1935г), интенсификация пероральной диуретической терапии (увеличение дозы диуретика на ≥50%) и впервые диагностированная СНсФВ в соответствии с рекомендациями ESC 2021г по диагностике и лечению острой и хронической СН [1]. Всем больным после выявления необструктивного поражения КА и сохраненной ФВ ЛЖ >50% и включения в исследование проводились ОФЭКТ, ЭхоКГ, забор крови. Учитывая то, что СНсФВ у пациентов была выявлена впервые, большинство из них не по-

лучали оптимальную медикаментозную терапию. В этих случаях на данном этапе, при необходимости, выполнялась модификация лечения и, согласно клиническим рекомендациям, проводилась коррекция факторов риска и назначалась оптимальная медикаментозная терапия. После проведенной коррекции лечения начинался период наблюдения (12 мес.), в течение которого пациенты обследовались и лечились амбулаторно. Через 12 мес. посредством телефонного контакта или визита в клинику собирались и анализировались данные о наличии неблагоприятных событий и времени их наступления, изменениях медикаментозной терапии за этот срок, клиническом статусе больных.

Статистический анализ. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ STATISTICA 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для проверки статистических гипотез при сравнении 2 независимых групп использовали критерий Манна-Уитни. При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q — 25-й и 75-й процентиля). Однофакторный регрессионный анализ с расчетом отношения шансов

Таблица 2

Частота принимаемых лекарственных препаратов

Препарат	Исходно						Через 12 мес.		
	На момент включения			После коррекции терапии					
	Группа 1 КМД+, n=42	Группа 2 КМД-, n=70	p-value	Группа 1 КМД+, n=42	Группа 2 КМД-, n=70	p-value	Группа 1 КМД+, n=42	Группа 2 КМД-, n=70	p-value
БРА/иАПФ, n (%)	12 (28,6)	24 (34,3)	0,412	33 (78,6)	43 (61,4)	0,112	35 (83,3)	51 (72,9)	0,488
Статины, n (%)	7 (16,7)	11 (15,7)	0,871	42 (100,0)	70 (100,0)	1,000	39 (92,9)	67 (95,7)	0,976
АК, n (%)	3 (7,1)	7 (10,0)	0,523	7 (16,7)	12 (17,1)	0,891	6 (14,3)	10 (14,3)	0,998
β-блокаторы, n (%)	5 (11,9)	12 (17,1)	0,717	11 (26,2)	19 (27,1)	0,871	11 (26,2)	19 (27,1)	0,871
Амиодарон, n (%)	3 (7,1)	7 (10,0)	0,651	3 (7,1)	7 (10,0)	0,745	3 (7,1)	7 (10,0)	0,745
Дезагреганты, n (%)	11 (26,2)	23 (32,8)	0,487	36 (85,7)	53 (75,7)	0,231	36 (85,7)	52 (74,3)	0,217
Диуретики, n (%)	5 (11,9)	8 (11,4)	0,981	11 (26,1)	15 (21,4)	0,801	11 (26,2)	14 (20,0)	0,726
АМКР, n (%)	2 (4,8)	3 (4,3)	0,916	2 (4,8)	4 (5,7)	0,965	2 (4,8)	4 (5,7)	0,965
НОАК, n (%)	4 (9,5)	6 (8,6)	0,821	4 (9,5)	6 (8,6)	0,871	4 (9,5)	6 (8,6)	0,871
Бигуаниды, n (%)	8 (19,0)	5 (7,1)	0,098	11 (26,2)	5 (7,1)	0,003	11 (26,2)	5 (7,1)	0,003
ДПП-4, n (%)	1 (2,4)	3 (4,3)	0,172	3 (7,1)	6 (8,6)	0,716	3 (7,1)	6 (8,6)	0,716
иНГКТ-2, n (%)	1 (2,4)	2 (2,8)	0,787	1 (2,4)	2 (2,8)	0,787	1 (2,4)	2 (2,8)	0,787

Сокращения: АК — антагонисты кальция, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГКТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, НОАК — новые пероральные антикоагулянты.

Таблица 3

Эхокардиографические данные пациентов

Параметр	Группа 1/КМД+, n=42	Группа 2/КМД-, n=70	p-value
ФВ ЛЖ, %	62 (58,5; 65,0)	63 (61; 66)	0,183
Конечно-систолический размер, мм	40 (38; 43)	38,5 (36,5; 41,5)	0,524
Конечно-диастолический размер, мм	51,0 (48,7; 53,0)	50,5 (47,5; 52,5)	0,307
ИММЛЖ, г/м ²	98,0 (88,5; 114,5)	92 (85,5; 106,5)	0,276
Отношение E/A	1,04 (0,79; 1,3)	0,97 (0,74; 1,2)	0,516
Lateral e', см/с	5,56 (4,78; 6,45)	8,56 (8,01; 9,14)	0,008
TRV, м/с	2,98 (2,95; 3,01)	2,61 (2,3; 2,76)	0,009
Отношение E/e'	14 (13,5; 15,0)	11 (10; 12)	0,041
ЛПОИ, мл/м ²	38,3 (35,7; 51,1)	29,7 (27,5; 47,9)	0,038
Диастолическая дисфункция, n (%)	37 (88,1)	26 (37,1)	<0,001

Сокращения: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ЛЖ — левый желудочек, ЛПОИ — индексированный объем левого предсердия, ФВ — фракция выброса, E/e' — отношение трансмитрального E пика к тканевому миокардиальному доплеровскому e', E/A — отношение максимальной скорости потока крови в фазу быстрого наполнения к максимальной скорости потока в систолу предсердий, Lateral e' — ранняя диастолическая скорость движения боковой стенки левого желудочка, TRV — пиковая скорость трикуспидальной регургитации.

(ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) использовали для оценки влияния параметров на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В многофакторный регрессионный анализ были включены исходные параметры, которые являлись клинически значимыми или имели универсальную взаимосвязь с неблагоприятными исходами, и не обладали высокой степенью коллинеарности ($r \geq 0,7$): пол, возраст, индекс массы тела, наличие СД, хронической обструктивной болезни легких, фибрилляции предсердий, хронической СН, значения скорости клубочковой фильтрации, NT-proBNP, С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, гликированного гемоглобина, калия, параметров липидного спектра, ФВ ЛЖ, конечные систолический и диа-

столический объемы, индексированный объем ЛП, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, отношение E/e', наличие КМД. Взаимосвязь между КМД и неблагоприятными исходами оценивалась по данным анализа по Каплану-Майеру. Критический уровень значимости p-value для всех используемых процедур анализа принимали равным 0,05.

Результаты

Шесть пациентов выбыли из исследования по причине утери контакта с ними, остальные были разделены на группы в зависимости от наличия КМД: группа 1 включала больных с КМД (CFR ≤ 2 ; n=42), а группа 2 составила группу контроля и включала больных без КМД (CFR > 2 ; n=70). Исходно СНсФВ

Таблица 4

Параметры CFR и миокардиального кровотока

Параметр	Группа 1/КМД+, n=42	Группа 2/КМД-, n=70	p-value
Показатели динамической ОФЭКТ			
Stress-MBF, мл/мин/г	1,12 (0,67; 1,49)	1,61 (1,19; 1,83)	<0,001
Rest-MBF, мл/мин/г	0,75 (0,54; 0,99)	0,52 (0,40; 0,69)	<0,001
CFR	1,41 (1,11; 1,71)	2,68 (2,5; 3,8)	<0,001
Стандартные полуколичественные индексы нарушения миокардиальной перфузии			
SSS	3 (0,5; 4)	2,5 (0; 5)	0,753
SRS	2 (0; 3)	0 (0; 2)	0,537
SDS	2 (0; 3)	2 (0; 4)	0,975

Сокращения: КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, CFR — резерв коронарного кровотока, MBF — миокардиальный кровоток, SDS — разница между нагрузкой и покоем, SSS — сумма баллов при нагрузке, SRS — сумма баллов в покое.



Рис. 1. Структура неблагоприятных событий, зарегистрированных в течение 12 мес. наблюдения.

Сокращения: СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФК — функциональный класс.

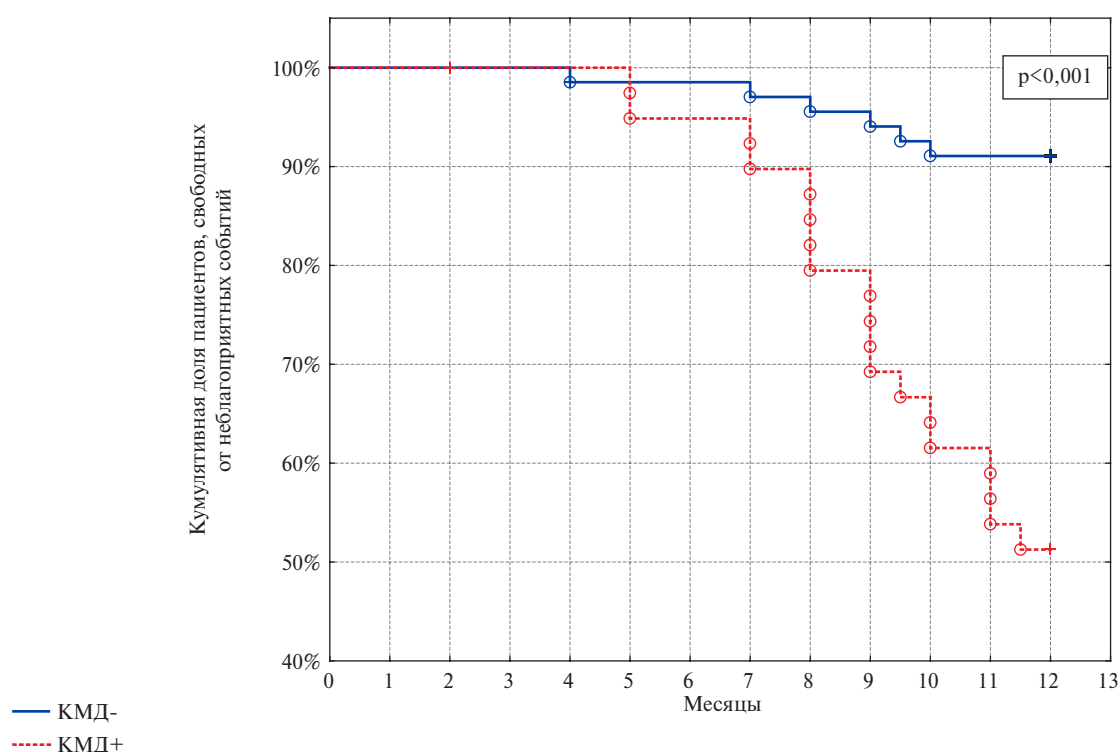
I-III ФК (по NYHA) была диагностирована у 58 пациентов (51,8%) в соответствии с рекомендациями ESC 2021 по диагностике и лечению острой и хронической СН [1]. При этом у больных в группе 1 СНсФВ была выявлена только в 34,3% случаев, тогда как у больных в группе 2 СНсФВ была диагностирована в 80,9% случаев ($p<0,001$). Пациенты с КМД чаще имели в анамнезе СД 2 типа ($p<0,001$) и чаще являлись курильщиками ($p=0,012$), чем пациенты без КМД. В группе 1 уровни NT-proBNP были выше в 2,6 раз ($p=0,004$), а концентрация высокочувствительного СРБ — в 1,8 раз ($p=0,011$) по сравнению с группой 2. Остальные исходные клиничско-демографические характеристики пациентов не различались между группами (табл. 1). На момент включения в исследование больные не получали оптимальной медикаментозной терапии, в дальнейшем проводилась коррекция лечения согласно клиническим рекомендациям, а также оценивалась терапия через 12 мес. наблюдения (табл. 2). По частоте приема основных

групп препаратов не было выявлено значимых различий, за исключением метформина ($p=0,003$), частота назначения которого была выше в группе с КМД за счет превалирования СД 2 типа.

У пациентов с КМД частота и выраженность ДД была выше, чем у пациентов без нее. Значения lateral e' были ниже в группе 1 ($p=0,008$) на 35%, чем в группе 2. Пиковая скорость трикуспидальной регургитации была больше на 12,4% ($p=0,009$), отношение E/e' на 21,4% ($p=0,041$) и индексированный объем ЛП на 51,2% ($p=0,038$) в группе 1, чем в группе 2. Другие эхокардиографические параметры значимо не различались между группами (табл. 3).

Были проанализированы параметры CFR и MBF в зависимости от наличия КМД (табл. 4). У больных с КМД значения CFR были ниже на 47,4% ($p<0,001$), чем у больных без нее. В группе 1 rest-MBF был выше на 30,7% ($p<0,001$), а stress-MBF был ниже на 31,7% ($p<0,001$) по сравнению с группой 2. Стандартные полуколичественные индексы наруше-

Частота неблагоприятных исходов в зависимости от наличия КМД (Kaplan-Meier)



No.at risk	Месяцы наблюдения											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
КМД-	70	70	70	69	69	69	68	67	66	64	64	64
КМД+	42	42	42	42	4	40	38	34	30	27	24	23

Рис. 2. Частота развития неблагоприятных исходов в течение 12 мес. наблюдения в зависимости от наличия КМД.**Сокращение:** КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция.**Результаты однофакторного
и многофакторного регрессионного анализа**

Однофакторный регрессионный анализ			
Фактор	ОШ	95% ДИ	p-value
СД 2 типа	1,87	1,12-3,95	0,018
Хроническая СН	2,18	1,74-4,12	0,002
NT-proBNP (<760,5/≥760,5 пг/мл)	1,98	1,09-3,98	0,028
вчСРБ (<2,7/≥2,7 г/л)	1,63	0,98-2,54	0,013
ДД	3,01	2,54-7,18	<0,001
Курение	2,13	1,23-2,97	0,039
КМД	2,72	1,65-6,03	<0,001
Многофакторный регрессионный анализ			
КМД	2,42	1,26-5,85	<0,001
ДД	3,27	2,26-5,64	<0,001
КМД+ДД	5,18	3,61-11,84	<0,001

Сокращения: вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДД — диастолическая дисфункция, ДИ — доверительный интервал, КМД — коронарная микроваскулярная дисфункция, ОШ — отношение шансов, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 5

ния миокардиальной перфузии не отличались между группами.

Уровни CFR и rest-MBF коррелировали с уровнями NT-proBNP ($r=-0,368$; $p=0,007$ и $r=0,354$; $p=0,042$, соответственно). Значения CFR также коррелировали с индексированным объемом ЛП ($r=-0,464$; $p=0,001$) и septal e' ($r=0,314$, $p=0,012$), а rest-MBF — с E/e' ($r=0,512$; $p=0,002$).

В течение 12 мес. наблюдения у 25 пациентов были выявлены неблагоприятные сердечно-сосудистые события (рис. 1). У одного (0,9%) пациента зарегистрирована внезапная сердечная смерть, у 5 (4,5%) больных была впервые диагностирована СНсФВ, у 11 (9,8%) выявлено прогрессирование СН на I и более ФК (по NYHA), одному (0,9%) больному потребовалась интенсификация диуретической терапии (увеличение дозировки торасемида с 5 до 10 мг), еще у двух (1,8%) больных зарегистрирован переход из I во IIa стадию хронической СН, а 5 (4,5%) пациентам потребовалась госпитализация в стационар связи с декомпенсацией СНсФВ. По результатам

анализа по Каплану-Майеру установлено, что частота неблагоприятных исходов значимо ($p < 0,001$) различалась между группами (рис. 2). У пациентов с КМД частота неблагоприятных исходов была выше (45,2%, $n=19$), чем у пациентов без нее (8,6%, $n=6$).

Однофакторный регрессионный анализ выявил, что наличие СД 2 типа (ОШ 1,87; 95% ДИ: 1,12-3,95; $p=0,018$), хронической СН (ОШ 2,18; 95% ДИ: 1,74-4,12; $p=0,002$), ДД (ОШ 3,01; 95% ДИ: 2,54-7,18; $p < 0,001$), курения (ОШ 2,13; 95% ДИ: 1,23-2,97; $p=0,039$), КМД (ОШ 2,72; 95% ДИ: 1,65-6,03; $p < 0,001$), гиперэкспрессия NT-proBNP $\geq 760,5$ пг/мл (ОШ 1,98; 95% ДИ: 1,09-3,98; $p=0,028$), высокочувствительного СРБ $\geq 2,7$ г/л (ОШ 1,63; 95% ДИ: 0,98-2,54; $p=0,013$) были связаны с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (табл. 5). При проведении многофакторного регрессионного анализа наличие КМД (ОШ 2,42; 95% ДИ: 1,26-5,85; AUC 0,86; точность 80,4%; $p < 0,001$) и ДД (ОШ 3,27; 95% ДИ: 2,26-5,64; AUC 0,74; точность 70,5%; $p < 0,001$) являлись независимыми предикторами неблагоприятных исходов. При этом сочетание КМД с ДД более чем в 5 раз увеличивало риск неблагоприятных событий в течение 12 мес. наблюдения у пациентов с не obstructивным поражением КА (ОШ 5,18; 95% ДИ: 3,61-11,84; AUC 0,89; точность 89,3%; $p < 0,001$). Другие исходные клинические параметры и показатели визуализирующих методов исследования не улучшали стратификацию риска развития неблагоприятных исходов.

Обсуждение

Результаты международных исследований с применением инвазивных или неинвазивных методов диагностики подтверждают гипотезу о том, что КМД встречается значительно чаще, чем считалось ранее, в т.ч. у больных с СНсФВ. Murthy VL, et al. установили, что у 53% пациентов с не obstructивным поражением КА и клиническими проявлениями ангинозных болей были диагностированы признаки индуцируемой ишемии миокарда [9]. Согласно данным метаанализа 56 исследований, включавших 14427 пациентов, доля больных с КМД в общей популяции составляла 41%, а среди пациентов с СНсФВ ее распространенность возрастала до 75-85% [10].

В настоящее время наиболее признанная гипотеза о патогенезе КМД дает основание считать, что сопутствующие заболевания, такие как метаболический синдром, ожирение, артериальная гипертензия, СД, хроническая болезнь почек и т.д., могут инициировать системную воспалительную реакцию, которая способствует развитию оксидативного стресса в эндотелиальных клетках, ухудшению их функции и снижению биодоступности оксида азота либо за счет непосредственного воздействия, либо гиперэкспрессии эндотелина-1. Эндотелий играет ключе-

вую роль в предотвращении агрегации тромбоцитов и адгезии лейкоцитов, регулировании пролиферации клеток и модулировании сосудистого тонуса путем синтеза и высвобождения эндотелиальных вазодилатирующих компонентов, включая простагландины, оксид азота и эндотелий-зависимые факторы гиперполяризации. Таким образом, с одной стороны, нарушения как в миоцитарном, так и немиоцитарном компартментах эндотелия на фоне хронического системного воспаления вызывают адгезию и инфильтрацию моноцитов и стимуляцию интегрированных макрофагов, что приводит к дифференцировке миофибробластов и, в конечном итоге, секреции коллагена и как следствие развитию миокардиального фиброза, повышенной ригидности и ДД [4, 7]. С другой стороны, данные патофизиологические механизмы опосредуют прогрессирование гипоксии в тканях, что локально инициирует высвобождение воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, способствуют формированию периваскулярного фиброза, тем самым запуская патологический круг микроциркуляторных изменений в миокарде [8, 9]. В нашем исследовании было установлено, что пациенты с КМД чаще в анамнезе имели СД 2 типа ($p=0,003$) и были курильщиками ($p=0,012$), что, с одной стороны, подтверждает вклад коморбидной патологии в развитие данного состояния, а значимое повышение уровня СРБ ($p=0,011$), вероятно, является одним из проявлений хронического провоспалительного состояния. С другой стороны, выступает значимым ограничением настоящего исследования, т.к. неоднородная выборка больных полностью не исключает возможности вклада другой патологии в развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, а многофакторный анализ рисков на малой неоднородной выборке не всегда дает адекватные результаты.

Первое международное исследование COVADIS предоставило новые доказательства того, что КМД является важной проблемой и значительным риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [11]. Schroder J, et al. показали, что КМД, оцененная с помощью доплер-ЭхоКГ как резерв скорости коронарного кровотока передней нисходящей артерии, также была связана с повышенным риском повторных госпитализаций по поводу стенокардии и смертности от всех причин [12]. Kato S, et al. получили и проанализировали значения CFR, полученных по данным магнитно-резонансной томографии у 163 пациентов с СНсФВ (73 $\pm$ 9 лет, 86 женщин). Установлено, что уровни CFR были значительно ниже у больных СНсФВ с нежелательными явлениями по сравнению с пациентами без них (1,93 $\pm$ 0,38 vs 2,67 $\pm$ 0,52, $p < 0,001$) и являлись предиктором сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу декомпенсации СН [13]. При этом были обна-

ружены значимые отрицательные корреляции между CFR и глобальной окружной деформацией ($r=-0,29$, $p<0,001$), глобальной продольной деформацией ($r=-0,33$, $p<0,001$), продольной деформацией правого желудочка ($r=-0,26$, $p<0,001$) и уровнями натрий-уретического пептида в сыворотке ($r=-0,32$, $p<0,001$) [13]. В исследовании, включавшем пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца с сохраненной ФВ ЛЖ, наличие КМД по данным позитронно-эмиссионной томографии ассоциировалось с параметрами ДД и высоким риском госпитализаций по причине прогрессирования СНсФВ [4]. Снижение CFR было независимо связано с наличием ДД (ОШ 2,58, 95% ДИ: 1,22-5,48) и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (ОШ 2,47, 95% ДИ: 1,09-5,48).

Нами также было продемонстрировано, что у пациентов с КМД частота встречаемости СНсФН была выше, чем у пациентов без КМД, а наличие КМД являлось независимым предиктором неблагоприятных исходов (ОШ 2,42; 95% ДИ: 1,26-5,85; AUC 0,86; точность 80,4%; $p<0,001$). Другим ограничением данного исследования являлись довольно короткий период наблюдения для оценки частоты наступления комбинированного события (смерть и госпитализации из-за декомпенсации СН) в данной когорте пациентов ($n=6$), что не позволило провести статистический анализ отдельно по "жестким" и "мягким" конечным точкам, поэтому мы оценивали их комбинацию как неблагоприятное течение СН. При этом значения CFR коррелировали с уровнями NT-proBNP ($r=-0,368$; $p=0,007$) и параметрами ДД: с индексированным объемом ЛП ($r=-0,464$; $p=0,001$) и septal e' ($r=0,314$, $p=0,012$), тогда как коронарный кровоток в покое был связан с отношением E/e' ($r=0,512$; $p=0,002$) и уровнями NT-proBNP ($r=0,354$; $p=0,042$). Это свидетельствует о том, что повреждение кардиомиоцитов у пациентов с КМД может ухудшать миокардиальную механику и повышать риск неблагоприятных исходов даже при неструктурном поражении КА. В частности, КМД приводит к снижению биодоступности оксида азота, а усиление передачи сигналов профибротических цитокинов может способствовать уменьшению коронарного микрососудистого разрежения и усилению миокардиального фиброза [4]. Данные патологические изменения могут приводить к ригидности сосудов и повышенной жесткости миокарда желудочков, которые, как счита-

ется, занимают центральное место в патофизиологии СНсФВ [7]. Все это находит свое отражение и в параметрах миокардиального кровотока. В отличие от пациентов с обструктивным поражением КА, у которых stress-MBF снижается из-за ограничения кровотока, а rest-MBF остается нормальным, у пациентов с КМД, stress-MBF снижается в следствие периваскулярного фиброза и микрососудистого разрежения на фоне хронического системного воспаления, а rest-MBF повышается из-за диффузного фиброза миокарда, который приводит к компенсаторному эндотелий-зависимому повышению периферического сосудистого сопротивления и увеличению кровотока в покое [14]. Корреляция динамических показателей ОФЭКТ с биохимическими маркерами объемной перегрузки и показателями диастолической функции указывает на более тесную ассоциацию между этими процессами, что, в частности, свидетельствует о патогенезе СНсФВ [15].

Ограничения исследования. Основными ограничениями исследования являлись: 1) относительно небольшая и неоднородная выборка больных, что не исключает возможности вклада другой патологии в развитие неблагоприятных исходов; 2) в течение 12 мес. после установления диагноза СНсФВ КМД не была ассоциирована с повышением частоты комбинированного события (смерть и госпитализации из-за декомпенсации СН) в данной когорте пациентов. Учитывая короткий срок наблюдения, необходимо проведение дальнейших исследований, с включением большего количества пациентов и более длительным периодом наблюдения, для оценки роли КМД в развитии серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

Заключение

Таким образом, данные настоящего исследования впервые продемонстрировали, что у пациентов с неструктурным поражением КА наличие КМД, выявленной по данным динамической ОФЭКТ миокарда, было связано с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 12-мес. периода наблюдения. При этом сочетание КМД с ДД более чем в 5 раз увеличивало риск неблагоприятных исходов.

Отношения и деятельность. Грант Президента Российской Федерации № МК-4257.2022.3.

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Wintrich J, Kindermann I, Ukena C, et al. Therapeutic approaches in heart failure with preserved ejection fraction: past, present, and future. Clin Res Cardiol. 2021;109:1079-98. doi:10.1007/s00392-020-01633-w.
- D'Amario D, Migliaro S, Borovac JA, et al. Microvascular Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Front Physiol. 2019;10:1347. doi:10.3389/fphys.2019.01347.
- Mochula AV, Kop'eva KV, Maltseva AN, et al. Coronary flow reserve in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(2):4743. (In Russ.) Мочула А.В., Копьева К.В., Мальцева А.Н. и др. Резерв коронарного кровотока у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2022;27(2):4743. doi:10.15829/1560-4071-2022-4743.

5. Taqueti VR, Di Carli MF. Clinical significance of noninvasive coronary flow reserve assessment in patients with ischemic heart disease. *Curr Opin Cardiol*. 2016;31(6):662-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000339.
6. Driessen RS, Raijmakers PG, Stuijzand WJ, Knaapen P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33:1021-31. doi:10.1007/s10554-017-1084-4.
7. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP. 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-60. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
8. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association. *Circulation*. 1975;51:5-40. doi:10.1161/01.cir.51.4.5.
9. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129:2518-27. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507.
10. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2022;11:e023207. doi:10.1161/JAHA.121.023207.
11. Shimokawa H, Suda A, Takahashi J, et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor Disorders International Study (COVADIS) Group. *Eur Heart J*. 2021;42(44):4592-600. doi:10.1093/eurheartj/ehab282.
12. Schroder J, Michelsen MM, Mygind ND, et al. Coronary flow velocity reserve predicts adverse prognosis in women with angina and no obstructive coronary artery disease: results from the iPOWER study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):228-39. doi:10.1093/eurheartj/ehaa944.
13. Kato S, Fukui K, Kodama S, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of coronary flow reserve improves risk stratification in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2021;23:112. doi:10.1186/s12968-021-00807-3.
14. Filali Y, Kesäniemi A, Ukkola O. Soluble ST2, a biomarker of fibrosis, is associated with multiple risk factors, chronic diseases and total mortality in the OPERA study. *Scand J Clin Lab Invest*. 2021;81(4):324-31. doi:10.1080/00365513.2021.1904518.
15. Zavadovsky KV, Mochula AV, Boshchenko AA, et al. Absolute myocardial blood flows derived by dynamic CZT scan vs invasive fractional flow reserve: correlation and accuracy. *J Nucl Cardiol*. 2021;28:1:249-59. doi:10.1007/s12350-019-01678-z.



Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию

Масалкина О. В.¹, Козиолова Н. А.², Сюзева Н. М.²

Цель. Определить распространенность и показать особенности формирования впервые выявленной хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных с одышкой после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Материал и методы. В течение 2020–2022 гг. проводилось клиническое проспективное наблюдательное исследование. В исследование последовательно было включено 368 больных с одышкой, которые обратились амбулаторно в поликлинику. В зависимости от наличия в анамнезе перенесенной COVID-19, больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 205 пациентов с одышкой, которые перенесли COVID-19, вторую группу — 163 обследуемых — без COVID-19 в анамнезе. Всем пациентам проводилось клиническое обследование в течение 3 дней после обращения в поликлинику с оценкой данных амбулаторной карты и других медицинских документов для дифференциального диагноза одышки. Тяжесть одышки определялась по шкале mMRC (Modified British Medical Research Council). Диагноз ХСН был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества от 2020 г и в ряде случаев реклассифицирован в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2021 г. Для дальнейшего анализа были выделены 2 подгруппы больных с ХСН в зависимости от наличия и отсутствия в анамнезе COVID-19. В подгрупповой анализ не включались больные с острой сердечной недостаточностью, острыми заболеваниями и состояниями, требующими госпитализации и/или интенсивной терапии.

Результаты. Среди 368 больных, обратившихся в поликлинику с одышкой, в течение 2020–2022 гг. 205 пациентов (55,7%) перенесли COVID-19. Средний срок обращения после COVID-19 — 3,5 [1,5; 22,4] мес. Больные после перенесенной COVID-19 обращались в более ранние сроки после возникновения одышки, что связано с ее более выраженной интенсивностью по шкале mMRC. Распространенность ХСН среди больных с одышкой, перенесших COVID-19, по обращаемости в поликлинику была статистически значимо выше, чем у пациентов без данной патологии в анамнезе, и составила 19,0% vs 9,8% ($p=0,021$). Перенесенная COVID-19 увеличивала у больных с одышкой относительный риск (RR) развития ХСН — в 1,7 раза. RR развития ХСН при систолическом артериальном давлении >140 мм рт.ст. увеличивался в 1,9 раза, при диастолическом артериальном давлении >90 мм рт.ст. — в 1,9 раза, при развитии гипертонического криза — на 28%, при частоте сердечных сокращений >80 уд./мин в покое — в 1,4 раза, при развитии сахарного диабета 2 типа — на 31%, при наличии фиброза легких — в 2,3 раза. У больных с одышкой, перенесших COVID-19, формируется более тяжелая ХСН — как по данным клинических тестов, так и по концентрации N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с более высокой частотой увеличения левого предсердия (ЛП) в сочетании со снижением систолической функции правого желудочка (ПЖ) и его дилатацией. У больных после COVID-19 при наличии хронической болезни почек RR развития ХСН увеличивался в 4,5 раза; при наличии С-реактивного белка >4 мг/л — в 1,6 раза.

Заключение. У каждого пятого больного с одышкой через 3,5 мес. после COVID-19 формируется более тяжелая ХСН, как по данным клинических тестов,

так и по концентрации NT-proBNP в крови, преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с более высокой частотой увеличения ЛП в сочетании со снижением систолической функции ПЖ и его дилатацией. Риск развития ХСН взаимосвязан с женским полом и множественной коморбидной патологией.

Ключевые слова: одышка, впервые выявленная сердечная недостаточность, постковидный синдром.

Отношения и деятельность: нет.

¹АО Медицинский центр "Философия красоты и здоровья", поликлиника № 1, Пермь; ²ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Масалкина О. В. — к.м.н., врач-пульмонолог, ORCID: 0009-0006-3364-0591, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Сюзева Н. М. — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-8754-2950.

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

АГ — артериальная гипертензия, БА — бронхиальная астма, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, RR — относительный риск.

Рукопись получена 01.03.2023

Рецензия получена 09.03.2023

Принята к публикации 10.03.2023



Для цитирования: Масалкина О. В., Козиолова Н. А., Сюзева Н. М. Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5385. doi:10.15829/1560-4071-2023-5385. EDN PCFJRS

Prevalence and characteristics of newly diagnosed heart failure in patients with shortness of breath after coronavirus infection

Masalkina O. V.¹, Koziołova N. A.², Syuzeva N. M.²

Aim. To determine the prevalence and show the features of the development of newly diagnosed heart failure (HF) in patients with dyspnea after a coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Material and methods. This clinical prospective observational study was conducted during 2020–2022. The study consecutively included 368 outpatients

with shortness of breath, who applied to the clinic. Depending on the presence of prior COVID-19, the patients were divided into 2 groups: the first group consisted of 205 patients with shortness of breath after COVID-19, the second group — 163 patients without prior COVID-19. All patients underwent a clinical examination within 3 days after presentation with an assessment of outpatient

records and other medical documents for the differential diagnosis of dyspnea. The severity of dyspnea was determined using the Modified Medical Research Council Dyspnoea Scale (mMRC). The diagnosis of HF was verified in accordance with the 2020 Russian Society of Cardiology guidelines and in some cases reclassified in accordance with the 2021 European Society of Cardiology guidelines. For further analysis, 2 subgroups of patients with HF were identified depending on the presence and absence of prior COVID-19. The subgroup analysis excluded patients with acute heart failure, acute illness, and conditions requiring hospitalization and/or intensive care.

Results. Among 368 patients who presented to the clinic with dyspnea during 2020-2022, 205 patients (55,7%) had COVID-19. The average period of treatment after COVID-19 was 3,5 [1,5; 22,4] months. Patients after COVID-19 applied earlier after the onset of dyspnea, which is associated with higher mMRC score. The prevalence of HF among patients with shortness of breath after COVID-19 was significantly higher than in patients without this pathology in history, and amounted to 19,0% vs 9,8% ($p=0,021$). Prior COVID-19 increased the relative risk (RR) of HF in patients with shortness of breath by 1,7 times. RR for HF in systolic blood pressure >140 mm Hg increased by 1,9 times, while in diastolic blood pressure >90 mm Hg — by 1,9 times, with the development of a hypertensive crisis — by 28%, with a heart rate >80 bpm at rest — by 1,4 times, with the development of type 2 diabetes — by 31%, in the presence of pulmonary fibrosis — by 2,3 times. Patients with shortness of breath after COVID-19 had more severe HF, both according to clinical tests and according to the blood concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), mainly with the preserved ejection fraction (EF) with a higher prevalence of left atrial (LA) enlargement in combination with a decrease in right ventricular (RV) systolic function and its dilatation. In patients after COVID-19 in the presence

of chronic kidney disease, the RR for HF increased by 4,5 times; in the presence of C-reactive protein >4 mg/l — by 1,6 times.

Conclusion. Every fifth patient with shortness of breath 3,5 months after COVID-19 had more severe HF, both according to clinical tests and according to blood NT-proBNP concentration, mainly with preserved EF with a higher prevalence of LA increase in combination with a decrease in RV systolic function and its dilatation. The risk of HF is interrelated with the female sex and multiple comorbidities.

Keywords: shortness of breath, newly diagnosed heart failure, post-COVID syndrome.

Relationships and Activities: none.

¹Medical Center "Philosophy of Beauty and Health", Polyclinic № 1, Perm; ²E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Masalkina O. V. ORCID: 0009-0006-3364-0591, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Syuzeva N. M. ORCID: 0000-0001-8754-2950.

*Corresponding author: nakoziolova@mail.ru

Received: 01.03.2023 **Revision Received:** 09.03.2023 **Accepted:** 10.03.2023

For citation: Masalkina O. V., Koziolova N. A., Syuzeva N. M. Prevalence and characteristics of newly diagnosed heart failure in patients with shortness of breath after coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5385. doi:10.15829/1560-4071-2023-5385. EDN PCFJRS

Ключевые моменты

- У 19% больных, обратившихся с одышкой в поликлинику, через 3,5 мес. после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19) развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН) *de novo*.
- Перенесенная COVID-19 увеличивала у больных с одышкой относительный риск развития ХСН — в 1,7 раза, который был еще выше у лиц женского пола при наличии неконтролируемой артериальной гипертензии, ожирения, хронической болезни почек, фиброза легких.
- У больных с одышкой после COVID-19 верифицируется более тяжелая ХСН преимущественно с сохраненной фракцией выброса левого желудочка с более высокой частотой увеличения левого предсердия в сочетании с дисфункцией и дилатацией правого желудочка.

Сердечно-сосудистые осложнения новой коронавирусной инфекции (COVID-19) хорошо описаны и патогенетически аргументированы, но кардиоваскулярные события в отдаленный период изучены недостаточно. Лишь в единичных исследованиях представлены данные о риске развития и особенностях формирования хронической сердечной не-

Key messages

- In 19% of patients who came to the clinic with shortness of breath, 3,5 months after COVID-19, *de novo* heart failure develops.
- Prior COVID-19 increased the relative risk of heart failure in patients with shortness of breath by 1,7 times, which was even higher in females with uncontrolled hypertension, obesity, chronic kidney disease, pulmonary fibrosis.
- Patients with post-COVID-19 dyspnea show more severe heart failure, predominantly with preserved ejection fraction, with a higher rate of left atrial enlargement associated with right ventricular dysfunction and dilatation.

достаточности (ХСН), тем более, впервые выявленной в постковидный период. Так, в одном из наблюдательных исследований, в котором использовались национальные базы данных здравоохранения Министерства по делам ветеранов США с включением когорты больных из 153760 человек, перенесших COVID-19, было найдено, что риск ХСН в течение года увеличился на 72%, или примерно на 12 человек на 1 тыс. исследованных (относительный риск (RR) 1,72, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,65-1,80) [1]. Авторы также показали, что уже после первых

30 дней после заражения COVID-19 больные подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний, охватывающих несколько категорий, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, ишемическую болезнь сердца, перикардит, миокардит, тромбозы и ХСН. Эти риски были очевидны даже среди лиц, которые не были госпитализированы во время острой фазы COVID-19.

На современном этапе течение COVID-19 с 2019г резко изменилось, среди прочего, из-за вирусных мутаций, распространения вакцин, разработки лечения и политики системы здравоохранения [2]. Эти факторы оказывают динамическое и сложное влияние на характеристики и исходы пациентов. Есть мнение, что частота более тяжелой COVID-19, в т.ч. фатальной, снизилась, но ее неблагоприятные исходы, такие как застойная ХСН, дыхательная недостаточность, обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), остались на высоком уровне у лиц пожилого возраста, мужчин, у больных с онкологическими заболеваниями.

Диагностика ХСН в отдаленный период после COVID-19 во всех наблюдательных исследованиях проводилась лишь по клиническим симптомам, таким как одышка, сердцебиение при нагрузке, утомляемость, мышечная слабость, которые типичны как для недостаточности кровообращения, так и постковидного синдрома без данной патологии, что затрудняет верификацию ХСН и, возможно, является причиной "гиподиагностики" недостаточности кровообращения [3].

Этиологические причины, патогенетические механизмы, клинические фенотипы ХСН, которая развивается впервые после COVID-19, изучены недостаточно [4]. Обсуждается роль фиброза легких и ремоделирование правого желудочка (ПЖ) в развитии ХСН.

Цель исследования: определить распространенность и показать особенности формирования впервые выявленной ХСН у больных с одышкой после перенесенной COVID-19.

Материал и методы

В течение 2020-2022гг проводилось клиническое проспективное наблюдательное исследование. В исследование последовательно было включено 368 больных с одышкой, которые обратились амбулаторно в поликлинику. В зависимости от наличия в анамнезе перенесенной COVID-19, подтвержденной или опровергнутой по данным теста полимеразной цепной реакции (ПЦР-тест) и мазка на коронавирус SARS-CoV-2 (Акционерное общество "Вектор Бест", Россия), больные были разделены на 2 группы: первую группу составили 205 пациентов с одышкой, которые перенесли COVID-19, вторую группу — 163 обследуемых без COVID-19 в анамнезе.

Критерием включения в исследование являлась одышка при обращении в поликлинику.

Критерии невключения в исследование были следующие: наличие ХСН в анамнезе; острая декомпенсация сердечной недостаточности при обращении; наличие острых сердечно-сосудистых событий в анамнезе; острой респираторной вирусной инфекции или пневмонии при отрицательном ПЦР-тесте на COVID-19 давностью <3 мес.; тяжелые заболевания печени в анамнезе (хронические гепатиты, циррозы); тяжелая хроническая болезнь почек (ХБП) в анамнезе (стадия 4-5, диализ, трансплантация); тяжелые заболевания крови и аутоиммунные заболевания крови в анамнезе; нарушения функции щитовидной железы; сахарный диабет (СД) 1 типа; онкологические заболевания; острые воспалительные и инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулез легких в анамнезе; тяжелая деменция и психические расстройства, препятствующие подписанию информированного согласия пациентом.

Всем пациентам проводилось клиническое обследование в течение 3 дней после обращения в поликлинику с оценкой данных амбулаторной карты и других медицинских документов для дифференциального диагноза одышки.

Тяжесть одышки определялась по шкале mMRC (Modified British Medical Research Council) [5].

Диагноз ХСН был верифицирован в соответствии с клиническими рекомендациями Российского кардиологического общества, одобренными Министерством здравоохранения Российской Федерации от 2020г, и в ряде случаев реклассифицирован в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2021г [6, 7]. Диагноз ХСН был подтвержден при наличии типичных клинических симптомов и/или признаков, повышения N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при фибрилляции предсердий (ФП), доказательств наличия систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и/или как минимум при наличии одного из дополнительных критериев: структурные изменения сердца, диастолическая дисфункция ЛЖ.

Для дальнейшего анализа были выделены 2 подгруппы больных с ХСН в зависимости от наличия и отсутствия в анамнезе COVID-19. В подгрупповой анализ не включались больные с острой сердечной недостаточностью, острыми заболеваниями и состояниями, требующими госпитализации и/или интенсивной терапии.

Для определения функционального класса ХСН рассчитывали баллы шкалы оценки клинического состояния (ШОКС, 2000), проводили тест 6-минутной ходьбы.

Эхокардиография (ЭхоКГ) выполнялась с помощью ультразвукового сканера VIVID 7 (GE Healthcare, США) в соответствии с рекомендациями Американского

и Европейского общества ЭхоКГ. Сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ считали $\geq 50\%$, рассчитанную по методу Simpson, умеренно сниженной — 41–49%, низкой — $\leq 40\%$. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по трансмитральному диастолическому току крови и тканевой визуализации диастолических скоростей движения фиброзного кольца митрального клапана. Также оценивалось состояние правых отделов сердца.

Концентрация NT-proBNP в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа ELISA на анализаторе Expert Plus Microplate reader ("Biochrom Ltd.", Великобритания) с использованием набора реагентов "NT-proBNP — ИФА — БЕСТ" (Россия, Новосибирск).

Диагностика ХОБЛ, бронхиальной астмы (БА) и степени их тяжести проводилась с помощью спирометрии с использованием спирометра MicroLab (Micro Medical LTD, Великобритания) в соответствии с принятыми стандартами.

Для оценки фильтрационной функции почек определяли креатинин в сыворотке крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), концентрацию цистатина С в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с применением реактива "BioVendor" (Чехия) на анализаторе Immulite 1000 (DPC, США) с расчетом СКФ, основанной на цистатине С. Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой определяли с помощью тест-полосок.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. При проведении статистической обработки данных критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Проверка нормальности распределения признаков в группах проводилась с использованием критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для количественных признаков, соответствующих закону нормального распределения, производился расчет средних арифметических значений и среднеквадратических отклонений ($M \pm SD$), при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, рассчитаны медианы, 25 и 75 квартили (Med [25; 75]). Для категориальных признаков были рассчитаны абсолютная частота и частота проявления признака в процентах (%). При сравнении средних количественных показателей использовался критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующем закону нормального распределения, — критерий Манна-Уитни; для категориальных показателей — критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность.

Для определения наличия взаимосвязи между количественными признаками применялся корреляционный анализ Спирмена, между качественными признаками — использовали коэффициент взаим-

ной сопряженности А. А. Чупрова. В соответствии с рекомендациями Rea и Parker определяли уровень значимости полученных взаимосвязей. За критический уровень статистической значимости нулевых гипотез при оценке взаимосвязи был принят уровень $p < 0,05$. При составлении таблиц сопряженности определяли отношения шансов (ОШ), RR и 95% ДИ для этих показателей.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Среди 368 больных, обратившихся в поликлинику с одышкой, в течение 2020–2022 гг., 205 пациентов (55,7%) перенесли COVID-19. Из них 168 больных (82,0%) были госпитализированы с вирусной пневмонией, подтвержденной компьютерной томографией (КТ) легких, причем 45 пациентов (22,0%) находились в реанимационном отделении. После перенесенной COVID-19 обращения больных были зарегистрированы от 1 мес. до 2 лет. Средний срок обращения после COVID-19 — 3,5 [1,5; 22,4] мес. Обратились в поликлинику с одышкой 163 больных, в анамнезе которых не было указаний на перенесенную COVID-19.

Группы были сопоставимы по структуре терапии и дозам используемых постоянно препаратов.

Сравнительная характеристика клинико-инструментальных показателей больных с одышкой по группам обследуемых представлена в таблице 1.

Из таблицы видно, что больные после перенесенной COVID-19 обращались в более ранние сроки после возникновения одышки, что связано с ее более выраженной интенсивностью по шкале mMRC. У больных после COVID-19 одышка статистически значимо чаще сочеталась с такими симптомами, как ожирение с индексом массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$, асимметричные отеки нижних конечностей, сердцебиения при физической нагрузке, перебои в работе сердца и/или неритмичные сердцебиения, кровохарканье, акцент II тона на легочной артерии при аускультации сердца, кардиалгия, бессонница; с более высокой частотой неконтролируемой артериальной гипертензии (АГ) по систолическому (САД) и диастолическому артериальному давлению (ДАД) и тахикардией в покое. У больных с одышкой без COVID-19 в анамнезе статистически чаще регистрировался сухой кашель.

В таблице 2 представлена сравнительная характеристика факторов риска и этиологических причин развития одышки по группам обследуемых. Среди больных с одышкой после перенесенной COVID-19

Таблица 1

**Сравнительная характеристика клинично-инструментальных показателей больных
с одышкой по группам обследуемых (n=368)**

Показатель	Первая группа (одышка + COVID-19 в анамнезе, n=205)	Вторая группа (одышка без COVID-19, n=163)	P
Длительность одышки, дни	11,8 [1,2; 28,4]	48,6 [10,2; 67,0]	<0,001
Одышка mMRC 1, абс./%	104/50,7	98/60,1	0,091
Одышка mMRC 2, абс./%	56/27,3	54/33,1	0,274
Одышка mMRC 3, абс./%	45/22,0	11/6,8	<0,001
ЧДД в покое в мин	16,5 [15,8; 22,4]	15,2 [15,2; 18,7]	0,089
Мышечная слабость, абс./%	56/27,3	42/25,8	0,830
Утомляемость, абс./%	61/28,8	48/29,4	0,960
Периферические отеки нижних конечностей, абс./%	15/7,3	10/6,1	0,812
Односторонний отек голени, абс./%	7/3,4	0/0	0,046
Гидроторакс (Rx), абс./%	8/3,9	12/7,4	0,222
Гидроперикард (ЭхоКГ), абс./%	5/2,4	3/4,9	0,976
Асцит (УЗИ), абс./%	5/2,4	3/1,8	0,976
Сердцебиения при физической нагрузке, абс./%	88/42,9	22/13,5	<0,001
Перебои/неритмичные сердцебиения, абс./%	41/20,0	12/7,4	0,002
Кашель сухой, абс./%	21/10,2	62/38,0	<0,001
Кашель с гнойной мокротой, абс./%	19/9,3	16/9,8	0,859
Кровохарканье, абс./%	8/3,9	0/0	0,029
Гепатомегалия (УЗИ), абс./%	13/6,3	3/1,8	0,062
Кардиомегалия (ЭхоКГ), абс./%	9/4,4	4/2,5	0,475
Набухание шейных вен, абс./%	8/3,9	3/1,8	0,398
Систолический шум на верхушке, абс./%	10/4,9	4/2,5	0,351
Трехчленный ритм, абс./%	9/4,4	4/2,5	0,475
Акцент II тона над легочной артерией, абс./%	23/11,2	8/4,9	0,049
Боли за грудиной, абс./%	24/11,7	31/19,0	0,071
Кардиалгия, абс./%	45/22,0	6/3,7	<0,001
Диспептические расстройства, абс./%	8/3,9	1/0,6	0,092
Бессонница, абс./%	38/18,5	7/4,3	<0,001
САД в покое, мм рт.ст.	141 [109; 168]	138 [112; 162]	0,753
САД >140 мм рт.ст. в покое, абс./%	112/54,6	67/41,1	0,014
ДАД в покое, мм рт.ст.	90 [71; 112]	84 [70; 98]	0,117
ДАД >90 мм рт.ст. в покое, абс./%	108/52,7	56/34,4	<0,001
ЧСС в покое, уд./мин	78,8 [72,1; 96,2]	72,3 [62,4; 92,1]	0,002
ЧСС >80 уд./мин в покое, абс./%	81/39,5	26/16,0	<0,001
ИМТ, кг/м ²	29,2±6,8	28,9±6,2	0,437
ИМТ >30 кг/м ² , абс./%	74/36,1	39/23,9	0,017

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, САД — систолическое артериальное давление, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, mMRC — Modified British Medical Research Council, Rx — рентгенография.

статистически значимо больше было женщин, чаще регистрировался гипертонический криз, острый коронарный синдром при обращении, выявлялись новые случаи СД 2 типа, на электрокардиограмме определялась ФП, в т.ч. с частотой сердечных сокращений (ЧСС) ≥ 110 уд./мин, синусовая тахикардия в покое, фиброз легких при КТ, изменения состояния ПЖ по данным ЭхоКГ. ХОБЛ в анамнезе и впервые выявленная, обострение ХОБЛ и БА статистически чаще регистрировались у больных с одышкой без COVID-19 в анамнезе.

Распространенность ХСН среди больных с одышкой, перенесших COVID-19, по обращаемости в поликлинику статистически значимо выше, чем у пациентов без данной патологии в анамнезе, и составила 19,0% vs 9,8% ($p=0,021$). При проведении корреляционного анализа выявлена статистически значимая прямая слабой степени зависимости взаимосвязь между наличием в анамнезе COVID-19 и частотой NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП ($k=0,138$, $p<0,05$). Перенесенная COVID-19 увеличивает у больных

Таблица 2

**Сравнительная характеристика факторов риска и этиологических причин
развития одышки по группам обследуемых (n=368)**

Показатель	Первая группа (одышка + COVID-19 в анамнезе, n=205)	Вторая группа (одышка без COVID-19, n=163)	P
Возраст, лет	61,8±12,5	63,2±8,7	0,226
Пол, м/ж, абс./%	68/137 (33,2/66,8)	72/91 (44,2/55,8)	<0,001
Курение в настоящем или прошлом, абс./%	18/8,8	23/14,1	0,148
ГБ, абс./%	98/47,8	67/41,1	0,239
Гипертонический криз при обращении, абс./%	11/5,4	0/0	0,008
Стенокардия/эквиваленты при обращении, абс./%	32/15,6	28/17,2	0,793
ОКС при обращении и госпитализации, абс./%	11/5,4	1/0,6	0,025
Острая митральная недостаточность при обращении и госпитализации, абс./%	3/1,5	0/0	0,322
Миокардит в анамнезе, абс./%	6/2,9	0/0	0,069
Перикардит в анамнезе, абс./%	4/1,6	0/0	0,199
Инфекционный эндокардит в анамнезе, абс./%	1/0,5	0/0	0,909
СД 2 типа, абс./%	22/10,7	14/8,6	0,610
СД 2 типа впервые выявленный, абс./%	18/8,8	3/1,8	0,009
Кетоацидоз при СД 2 типа впервые при обращении, абс./%	3/1,5	0/0	0,334
ФП при обращении (ЭКГ), абс./%	23/11,2	8/4,9	0,049
ФП при ЧСС >110 уд./мин при обращении, абс./%	18/8,8	2/1,2	0,004
Синусовая тахикардия в покое при обращении (ЭКГ), абс./%	58/28,3	24/14,7	0,003
Экстрасистолия при обращении (ЭКГ), абс./%	20/9,8	9/5,5	0,193
Синусовая брадикардия при обращении (ЭКГ), абс./%	2/1,0	4/2,5	0,486
СА-блокада II степени при обращении (ЭКГ), абс./%	0/0	1/0,6	0,909
АВ-блокады I-III степени при обращении, абс./%	2/1,0	3/1,8	0,796
ТЭЛА при обращении и госпитализации, абс./%	5/2,4	0/0	0,121
Тромбоз глубоких вен при обращении и госпитализации, абс./%	6/2,9	0/0	0,074
Пневмония при обращении и госпитализации (КТ легких), абс./%	12/5,9	7/4,3	0,665
Фиброз легких (КТ легких), абс./%	134/65,4	25/15,3	<0,001
ХОБЛ в анамнезе и впервые, абс./%	23/11,2	56/34,4	<0,001
Обострение ХОБЛ, абс./%	8/3,9	29/17,8	0,001
БА в анамнезе и впервые, абс./%	14/6,8	21/12,9	0,074
Обострение БА, абс./%	4/2,0	15/9,2	0,004
Изменения ПЖ (ЭхоКГ), абс./%	27/13,2	4/2,5	<0,001
Туберкулез легких впервые, абс./%	4/2,0	1/0,6	0,518
Цирроз (асцит) впервые, абс./%	5/2,4	3/1,8	0,976
NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме, >365 пг/мл при ФП, абс./%	58/28,3	27/16,6	0,012
ФВ ЛЖ ≤40%, абс./%	4/2,0	0/0	0,121
ФВ ЛЖ 41-49%, абс./%	15/7,3	3/1,8	0,030
ФВ ЛЖ ≥50%, абс./%	186/90,7	160/98,2	0,006
ХСН, абс./%	39/19,0	16/9,8	0,021

Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, БА — бронхиальная астма, ГБ — гипертоническая болезнь, КТ — компьютерная томография, ОКС — острый коронарный синдром, ПЖ — правый желудочек, СА — синоатриальная, СД — сахарный диабет, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

с одышкой ОШ развития ХСН в 2 раза (95% ДИ: 1,2-3,4), ОР — в 1,7 раза (95% ДИ: 1,1-2,7).

Корреляционный анализ показал, что у больных с одышкой после COVID-19 имеются средней

и слабой силы прямые взаимосвязи между частотой NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП и сердцебиениями при физической нагрузке (k=0,153, слабая, p<0,05), САД >140 мм

Таблица 3

Сравнение показателей, отражающих особенности формирования впервые выявленной ХСН, по подгруппам обследуемых (n=55)

Показатель	Первая подгруппа (ХСН + COVID-19 в анамнезе, n=39)	Вторая группа (ХСН без COVID-19, n=16)	P
ШОКС, баллы	6,02±2,13	4,33±1,02	<0,001
Тест 6МХ, м	265,8±71,0	312,5±65,2	<0,001
Средний ФК	2,59±0,43	2,25±0,34	0,007
ФК II, абс./%	20/51,3	12/75,0	0,188
ФК III, абс./%	15/38,5	4/25,0	0,155
ФК IV, абс./%	4/10,2	0/0	0,499
NT-proBNP, пг/мл	487 [132; 1345]	412 [128; 812]	<0,001
ФВ ЛЖ, %	51,6 [34,1; 68,7]	64,3 [42,1; 68,5]	<0,001
ФВ ЛЖ ≤40%, абс./%	4/10,2	0/0	0,449
ФВ ЛЖ 41-49%, абс./%	15/38,5	3/18,8	0,272
ФВ ЛЖ ≥50%, абс./%	20/51,3	13/81,2	0,079
ИММЛЖ, г/м ²	104 [78; 132]	108 [90; 139]	0,431
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	44,4 [33,5; 52,2]	47,0 [34,5; 56,7]	0,094
ГЛЖ, абс./%	23/60,0	10/62,5	0,952
ИОЛП, мл/м ²	34,5 [24,6; 48,2]	27,2 [18,1; 38,5]	<0,001
ИОЛП >34 мл/м ² при синусовом ритме, >40 мл/м ² при ФП	18/46,2	4/25,0	0,039
СДЛА, мм рт.ст.	15,9 [12,3; 20,2]	16,8 [13,9; 20,4]	0,098
СДЛА >35 мм рт.ст.	9/23,1	3/18,8	0,995
Е/е' среднее	11,3 [7,7; 16,2]	11,9 [8,4; 17,2]	0,271
ДД ЛЖ, абс./%	28/71,8	12/75,0	0,928
ПП, мл	31 [24; 36]	32 [25; 35]	0,569
ИОПП, мм/м ²	15,8 [11,7; 13,5]	16,0 [12,6; 17,8]	0,417
ИПЗР ПЖ, мм/м ²	15,3 [12,6; 16,3]	12,8 [11,6; 13,7]	0,453
Увеличение ИПЗР ПЖ, абс./%	5/12,8	0/0	0,325
ИДП ПЖ, см ² /м ²	8,6 [6,8; 10,3]	7,7 [6,6; 8,5]	0,035
Увеличение ИДП ПЖ, абс./%	7/17,9	0/0	0,172
ИСП ПЖ, см ² /м ²	4,1 [2,9; 5,3]	3,7 [2,6; 4,2]	0,012
Увеличение ИСП ПЖ, абс./%	6/15,4	0/0	0,236
Продольный размер ПЖ, мм	70,3 [61,3; 84,1]	63,6 [56,4; 73,56]	0,005
Увеличение продольного размера ПЖ, абс./%	7/17,9	0/0	0,172
TASPE, мм	24,6 [18,4; 28,9]	21,1 [16,7; 25,3]	0,012
Увеличение TASPE, абс./%	8/20,5	2/12,5	0,753
FAC RV, %	50,6 [38,4; 58,6]	52,1 [36,7; 55,3]	0,118

Сокращения: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДД ЛЖ — диастолическая дисфункция левого желудочка, ИДП ПЖ — индексированная диастолическая площадь правого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИОПП — индексированный объем правого предсердия, ИПЗР ПЖ — индексированный передне-задний размер правого желудочка, ИСП ПЖ — индексированная систолическая площадь правого желудочка, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, тест 6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ШОКС — шкала оценки клинического состояния, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, Е — максимальная скорость раннего наполнения левого желудочка, е' — ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца, FAC RV — фракция изменения площади правого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TASPE — систолическая экскурсия латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана.

рт.ст. (k=0,267, средняя, p<0,05), ДАД >90 мм рт.ст. (k=0,248, средняя, p<0,05), ЧСС >80 уд./мин в покое (k=0,118, слабая, p<0,05), женским полом (k=0,386, средняя, p<0,05), гипертоническим кризом при обращении (k=0,306, средняя, p<0,05), СД 2 типа впервые верифицированным (k=0,251, средняя, p<0,05), наличием ФП на электрокардиограмме (k=0,214, средняя, p<0,05), наличием фиброза легких на КТ

(k=0,370, средняя, p<0,05), наличием изменений состояния ПЖ (k=0,187, слабая, p<0,05).

Расчет ОШ и RR продемонстрировал, что у больных женского пола с одышкой после перенесенной COVID-19 увеличивается ОШ развития ХСН по показателю NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП в 5,1 раза (95% ДИ: 3,3-8,0), RR — в 2,4 раза (95% ДИ: 1,9-3,0), наличие сердцеби-

Таблица 4

**Сравнительная оценка лабораторных показателей больных
с впервые выявленной ХСН по подгруппам обследуемых (n=55)**

Показатель	Первая подгруппа (ХСН + COVID-19, n=39)	Вторая подгруппа (ХСН без COVID-19, n=16)	P
Гемоглобин, г/л	128,2 [92,5; 142,8]	138,2 [99,4; 159,4]	0,002
Гематокрит, %	38,7 [34,8; 43,5]	44,0 [38,4; 46,1]	0,098
Анемия, абс./%	5/12,8	0/0	0,325
Лейкопения, абс./%	3/7,7	0/0	0,627
Лимфопения, абс./%	6/15,4	0/0	0,236
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,6 [5,0; 8,1]	5,2 [3,9; 6,5]	0,003
HbA _{1c} , %	5,8 [5,0; 7,5]	5,4 [4,5; 6,4]	<0,001
Холестерин общий, ммоль/л	6,8 [3,6; 7,6]	6,5 [3,7; 7,9]	0,482
ХС ЛНП, ммоль/л	4,2 [2,9; 5,4]	4,0 [2,7; 5,5]	0,756
ХС ЛВП, ммоль/л	1,21 [0,98; 2,56]	1,17 [0,87; 2,34]	0,284
Триглицериды, ммоль/л	1,62 [1,38; 5,13]	1,59 [1,24; 4,31]	0,834
Уровень Na плазмы крови, ммоль/л	143±6	145±7	0,290
Уровень K плазмы крови, ммоль/л	4,4 [4,1; 5,0]	4,3 [3,9; 4,7]	0,760
Общий билирубин, мкмоль/л	17,2 [13,7; 25,1]	16,8 [13,9; 22,4]	0,093
АЛТ, МЕ/л	25,8 [16,2; 38,0]	28,4 [23,4; 42,5]	0,456
АСТ, МЕ/л	28,1 [19,5; 40,2]	26,5 [21,2; 45,4]	0,532
Креатинин сыворотки крови, мкмоль/л	92,4 [73,2; 223,1]	82,9 [73,4; 162,7]	0,078
Мочевина, ммоль/л	7,6 [5,5; 8,8]	7,3 [4,7; 9,2]	0,382
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	58,0 [46,5; 78,9]	65,9 [52,0; 87,2]	0,003
СКФ (CKD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	22/56,4	2/12,5	0,008
Цистатин С, мг/л	1,23 [1,04; 1,38]	1,14 [0,96; 1,29]	<0,001
СКФ cys (CKD-EPI), мл/мин/1,73 м ²	55,2 [38,6; 69,4]	64,0 [49,2; 77,1]	<0,001
СКФ cys (CKD-EPI) <60 мл/мин/1,73 м ²	24/61,5	3/18,8	0,010
Увеличение экскреции альбумина/белка с мочой, абс./%	25/64,1	4/25,0	0,020
Фибриноген, г/л	6,2 [2,8; 8,6]	2,8 [2,1; 5,2]	<0,001
СОЭ, мм/ч	27,5 [6,8; 44,0]	21,2 [5,0; 31,4]	0,012
С-реактивный белок, мг/л	8,9 [2,4; 12,5]	5,1 [2,0; 9,1]	<0,001
С-реактивный белок >4 мг/л	34	9	0,031

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, CKD-EPI — Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, Na — натрий, K — калий.

ений при физической нагрузке — ОШ в 1,9 раза (95% ДИ: 1,2-2,9), RR — в 1,5 раза (95% ДИ: 1,1-2,0), при САД >140 мм рт.ст. при обращении — ОШ в 3,1 раза (95% ДИ: 2,0-4,7), RR — в 1,9 раза (95% ДИ: 1,5-2,5), при ДАД >90 мм рт.ст. при обращении — ОШ в 2,8 раза (95% ДИ: 1,8-4,3), RR — в 1,9 раза (95% ДИ: 1,4-2,4), развитие гипертонического криза при обращении — ОШ на 14% (95% ДИ: 0,07-0,30), RR — на 28% (95% ДИ: 0,18-0,32), при ЧСС >80 уд./мин в покое — ОШ в 1,7 раза (95% ДИ: 1,1-2,6), RR — в 1,4 раза (95% ДИ: 1,0-1,9), при развитии СД 2 типа — ОШ на 24% (95% ДИ: 0,13-0,45), RR — на 31% (95% ДИ: 0,18-0,52), при наличии фиброза легких по данным КТ — ОШ в 4,8 раза (95% ДИ: 3,1-7,4), RR — в 2,3 раза (95% ДИ: 1,8-2,9), при изменениях состояния ПЖ по ЭхоКГ — ОШ на 62% (95% ДИ: 0,22-0,66), RR — на 54% (95% ДИ: 0,30-0,72).

При статистической обработке данных у больных с одышкой были получены отрицательные средней и слабой степени зависимости взаимосвязи между NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП и наличием сухого кашля (k=-0,241, средняя, p<0,05), ХОБЛ в анамнезе и впервые выявленной (k=-0,204, средняя, p<0,05), обострением БА (k=-0,110, слабая, p<0,05). Соответственно при наличии сухого кашля у больных с одышкой вероятность диагностики ХСН снижается: ОШ — 3,1 (95% ДИ: 1,8-5,4); RR — 2,3 (95% ДИ: 1,5-3,5), также при наличии ХОБЛ в анамнезе и при впервые выявленном заболевании: ОШ — 2,6 (95% ДИ: 1,5-4,6); RR — 2,31 (95% ДИ: 1,4-3,2).

Сравнение показателей, отражающих особенности формирования впервые выявленной ХСН, по подгруппам обследуемых представлено в таблице 3.

У больных с одышкой, перенесших COVID-19, формируется более тяжелая ХСН преимущественно II-III функционального класса, как по данным клинических тестов, так и по концентрации NT-proBNP в крови, преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ, но более низкой, чем у больных ХСН без COVID-19 в анамнезе, с более высокой частотой увеличения левого предсердия (ЛП) в сочетании со снижением систолической функции ПЖ и его дилатацией.

В таблице 4 представлена сравнительная оценка лабораторных показателей больных с впервые выявленной ХСН по подгруппам обследуемых.

У больных с впервые выявленной ХСН, перенесших COVID-19, статистически значимо ниже гемоглобин, чем у больных без COVID-19 в анамнезе, но без статистически значимых различий по частоте регистрации анемии, а также концентрация глюкозы в плазме крови натощак и гликированный гемоглобин, что подтверждается более высокой частотой верификации впервые выявленного СД 2 типа после COVID-19. Впервые выявленная ХСН у больных после COVID-19 сопровождалась высокой частотой диагностики ХБП — от 56,4% до 64,1%, в зависимости от метода ее верификации, более высокими показателями в крови фибриногена, скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка, чем у больных ХСН без COVID-19 в анамнезе.

Корреляционный анализ показал, что у больных с впервые выявленной ХСН, перенесших COVID-19, имеются отрицательные и положительные взаимосвязи сильной и средней зависимости между NT-proBNP >125 пг/мл при синусовом ритме и >365 пг/мл при ФП и СКФ (СКД-EPI), основанной на креатинине ($k=-0,402$, относительно сильная, $p<0,05$), СКФ (СКД-EPI), основанной на цистатине С ($k=-0,389$, средняя, $p<0,05$), экскрецией альбумин/белка с мочой ($k=0,356$, средняя, $p<0,05$), концентрацией фибриногена в крови >4 мг/л ($k=0,340$, средняя, $p<0,05$).

У больных после COVID-19 при наличии ХБП, оцененной по СКФ (СКД-EPI), основанной на креатинине, ОШ развития ХСН увеличивается в 9,1 раза (95% ДИ: 1,6-66,8), RR — в 4,5 раза (95% ДИ: 1,3-26,9); оцененной по СКФ (СКД-EPI), основанной на цистатине С, ОШ развития ХСН увеличивается в 6,9 раза (95% ДИ: 1,5-37,1), RR — в 3,3 раза (95% ДИ: 1,2-12,9); оцененной по увеличению экскреции альбумина/белка, ОШ развития ХСН увеличивается в 5,4 раза (95% ДИ: 1,3-24,6), RR — в 2,6 раза (95% ДИ: 1,1-7,9); при наличии С-реактивного белка >4 мг/л ОШ развития ХСН увеличивается в 5,3 раза (95% ДИ: 1,1-26,0), RR — в 1,6 раза (95% ДИ: 1,0-2,4).

Обсуждение

В нашем исследовании практически подтвердились представленные выше данные о том, что пере-

несенная COVID-19 увеличивает у больных с одышкой RR развития впервые выявленной ХСН — в 1,7 раза (95% ДИ: 1,1-2,7) за 3,5 мес. наблюдения в среднем. Parhizgar P, et al. (2023) в систематическом обзоре показали, что риск развития сердечно-сосудистых событий после COVID-19 зависит не только от повреждающего действия на сердце вируса SARS-CoV-2, но и от наличия сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений в анамнезе, коморбидных состояний, длительности наблюдения и ряда других факторов [8]. Поэтому в нашем исследовании для определения распространенности впервые возникшей ХСН у больных с одышкой по обращаемости в поликлинику мы попытались исключить эти факторы, и не включали в исследование пациентов, у которых в анамнезе были зарегистрированы ХСН или острые сердечно-сосудистые осложнения.

В нашем исследовании у больных с одышкой, перенесших COVID-19, распространенность впервые выявленной ХСН была статистически значимо выше и составила 19%, что в 1,9 раза выше, чем у больных с одышкой без COVID-19 в анамнезе. Наши данные в значительной степени не совпадают с результатами наблюдательного исследования Maestre-Muñiz MM, et al. (2021), которые показали, что распространенность "новой" ХСН составила лишь 2,0% через год после COVID-19 среди 766 пациентов [9]. Эти значительные различия связаны с тем, что в исследование Maestre-Muñiz MM, et al. (2021) диагностика "новой" ХСН проводилась только при наличии типичных клинических симптомов, информация о которых была получена при телефонных контактах и по сведениям электронной базы данных, что исключает объективизацию в верификации диагноза недостаточности кровообращения. Кроме этого, в испанском исследовании больные были старше, 8,6% имели онкологические заболевания, 8,0% — гипотиреоз, 7,5% — цереброваскулярные заболевания, 4,4% — ХСН в анамнезе. В наше исследование были включены все больные без этих заболеваний в анамнезе, с самым частым типичным симптомом для ХСН и в постковидный период — одышкой с оценкой частоты и других клинических признаков [10]. Действительно, у 10-35% выживших после COVID-19 развивается длительный постковидный синдром с распространенными симптомами, включая усталость, одышку, боль в груди, кашель, депрессию, беспокойство, посттравматическое стрессовое расстройство, потерю памяти и трудности с концентрацией внимания. Разграничение этих вопросов, как считают многие исследователи, будет иметь решающее значение для обоснования соответствующей политики в области здравоохранения после пандемии и защиты здоровья выживших после COVID-19, включая по-

тенциально уязвимые или недостаточно изученные группы.

В нашем исследовании у больных с одышкой после перенесенной COVID-19 диагноз ХСН был верифицирован не только по данным клинической симптоматики, но и результатам ЭхоКГ и концентрации NT-proBNP в крови. По данным многоцентрового проспективного исследования, в которое было включено 1170 больных, перенесших COVID-19, потребовавшую госпитализацию, при наблюдении в течение 5,9 мес. увеличение NT-proBNP >400 пг/мл было выявлено у 7,4% пациентов без какой-либо связи с симптоматикой ХСН [11]. Авторы не представили информацию о причинах повышения натрийуретических пептидов. В нашем исследовании у больных с одышкой после перенесенной COVID-19 частота увеличения NT-proBNP >125 пг/мл была значительно выше и составила 28,3% в течение 3,5 мес. в среднем, которая была не только связана с возникновением ХСН, но и с развитием тромбоэмболии легочной артерии, острого коронарного синдрома, ХБП и анемией. Частота ожирения, СД 2 типа, АГ были сопоставимы.

Фенотипы ХСН и ремоделирование сердечно-сосудистой системы у больных с одышкой, перенесших COVID-19, в нашем исследовании были сопоставимы с данными других авторов [12–14]. Так, по данным Moody WE, et al. (2021) у 41% больных, перенесших COVID-19, через 3 мес. при проведении ЭхоКГ было выявлено ремоделирование ПЖ, у 6% — ремоделирование ЛЖ, а у 8% — бивентрикулярная перестройка. Причем дилатация ПЖ встречалась чаще (39%), чем дисфункция ПЖ (27%). Дилатация ЛЖ и его дисфункция были обнаружены только у 4% и 13% пациентов, соответственно. Патогенетический механизм ремоделирования ПЖ в постковидный период, как известно, связан с одним из основных механизмов патогенеза COVID-19 — повышение легочного сосудистого сопротивления и конечно-систолического давления в ПЖ с последующим развитием гиперфузии ПЖ со снижением его сократимости [15]. Несмотря на нормальные в целом значения ФВ ЛЖ, у больных, перенесших COVID-19, ряд авторов считает, что необходимо оценивать глобальную и сегментарную деформации в продольном направ-

лении, которая снижается независимо от исхода заболевания [16].

Также в нашей работе мы подтвердили, что одним из патогенетических механизмов формирования ХСН у больных, перенесших COVID-19, могут быть длительная активация неспецифического низкоинтенсивного воспаления, которое отвечает за повреждение кардиомиоцитов и за интерстициальный фиброз, а также снижение фильтрационной функции почек [17].

Ограничения исследования. Ограничением данного исследования является недостаточная выборка больных с впервые выявленной ХСН после перенесенной COVID-19, что не позволило получить статистически значимые взаимосвязи ряда параметров, которые патогенетически обоснованы. Изучение на большей популяции маркеров фиброза могло ответить на вопрос о взаимосвязи фиброза легких с фиброзом миокарда.

Заключение

Распространенность ХСН среди больных с одышкой, перенесших COVID-19, по обращаемости в поликлинику в течение 3,5 мес. была статистически значимо выше, чем у пациентов без данной патологии в анамнезе, и составила 19,0% vs 9,8% ($p=0,021$). Перенесенная COVID-19 увеличивает у больных с одышкой RR развития ХСН в 1,7 раза (95% ДИ: 1,1–2,7). Развитие ХСН у больных, перенесших COVID-19, взаимосвязано с женским полом, неконтролируемой АГ, СД 2 типа, в т.ч. впервые выявленным, с наличием фиброза легких, ХБП и активацией низкоинтенсивного неспецифического воспаления. У больных с одышкой, перенесших COVID-19, формируется более тяжелая ХСН, как по данным клинических тестов, так и по концентрации NT-proBNP в крови, преимущественно с сохраненной ФВ ЛЖ, но более низкой, чем у больных ХСН без COVID-19 в анамнезе, с более высокой частотой увеличения ЛП в сочетании со снижением систолической функции ПЖ и его дилатацией.

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

Литература/References

- 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.
- Miyashita K, Hozumi H, Furuhashi K, et al. Changes in the characteristics and outcomes of COVID-19 patients from the early pandemic to the delta variant epidemic: a nationwide population-based study. *Emerg Microbes Infect*. 2023;12(1):2155250. doi:10.1080/22221751.2022.2155250.
- Zuin M, Rigatelli G, Roncon L, et al. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2022;1-6. doi:10.1007/s10741-022-10292-0.
- Núñez-Gil IJ, Feltes G, Viana-Llamas MC, et al.; HOPE-2 Investigators. Post-COVID-19 Symptoms and Heart Disease: Incidence, Prognostic Factors, Outcomes and Vaccination: Results from a Multi-Center International Prospective Registry (HOPE 2). *J Clin Med*. 2023;12(2):706. doi:10.3390/jcm12020706.
- Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988; 93(3):580–6. doi:10.1378/chest.93.3.580.
- 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.
- 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;ehab368. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Parhizgar P, Yazdankhah N, Rzepka AM, et al. Beyond acute COVID-19: A review of long-term cardiovascular outcomes. *Can J Cardiol*. 2023;S0828-282X(23)00077-6. doi:10.1016/j.cjca.2023.01.031.

9. Maestre-Muñiz MM, Arias Á, Mata-Vázquez E, et al. Long-Term Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 at One Year after Hospital Discharge. *J Clin Med*. 2021;10(13):2945. doi:10.3390/jcm10132945.
10. Huerne K, Filion KB, Grad R, et al. Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome. *Am J Med Open*. 2023;9:100033. doi:10.1016/j.ajmo.2023.100033.
11. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al.; PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1275-87. doi:10.1016/S2213-2600(21)00383-0.
12. Moody WE, Liu B, Mahmoud-Elsayed HM, et al. Persisting Adverse Ventricular Remodeling in COVID-19 Survivors: A Longitudinal Echocardiographic Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2021;34(5):562-6. doi:10.1016/j.echo.2021.01.020.
13. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19: an observational prospective multicentre trial. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003481. doi:10.1183/13993003.03481-2020.
14. Yaroslavskaya EI, Krinochkin DV, Shirokov NE, et al. Echocardiographic characteristics of COVID-19 pneumonia survivors three months after hospital discharge. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(8):4620. (In Russ.) Ярославская Е.И., Криночкин Д.В., Широков Н.Е. и др. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(8):4620. doi:10.15829/1560-4071-2021-4620.
15. Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Structural and functional changes of the right ventricle in COVID-19 according to echocardiography. *Creative Cardiology*. 2020;14(3):206-23. (In Russ.) Голухова Е.З., Сливнева И.В., Рыбка М.М. и др. Структурно-функциональные изменения правого желудочка при COVID-19 по данным эхокардиографии. *Креативная кардиология*. 2020;14(3):206-23. doi:10.24022/1997-3187-2020-14-3-206-223.
16. Krishnamoorthy P, Croft LB, Ro R, et al. Biventricular strain by speckle tracking 22. echocardiography in COVID-19: findings and possible prognostic implications. *Future Cardiology*. 2020;17(4):663-7. doi:10.2217/fca-2020-0100.
17. Lin L, Chen Y, Han D, et al. Cardiorenal Syndrome in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:915533. doi:10.3389/fcvm.2022.915533.

Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела

Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свиричев Ю. В.

Цель. Определить клинические особенности нарушений дыхания во сне (НДС) и их прогностическую роль у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ) в зависимости от показателя индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. В проспективное когортное исследование включено 111 пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных с симптомами декомпенсации сердечной недостаточности. Всем пациентам было проведено стандартное обследование, полисомнография выполнялась в условиях сомнологической лаборатории после компенсации ХСН. Пациенты с ХСН были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1 группа — с ИМТ $\geq 18,5$ и < 25 кг/м², 2 группа — с ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м², 3 группа — с ИМТ ≥ 30 кг/м². В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин. Медиана наблюдения составила 918 (163–2495) дней. В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин, сбор информации проводился 2 раза в год посредством телефонных контактов.

Результаты. В 1 группе НДС встречались в 74% случаев, у пациентов с избыточным весом и ожирением у 84% и 86% пациентов, соответственно. При множественных сравнениях трёх групп индекс гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) в фазу REM-сна значительно отличались ($p < 0,05$), при проведении попарного сравнения групп по данным показателям значимые различия отмечались только между группами 1 и 3. Гипоксемия, оцененная по параметрам средней сатурации (95 (94,1–95,75), 96 (95,5–96,3) и 92,05 (91,6–92,5), $p = 0,0001$) и средней десатурации (5,9 (5,2–7,25), 4,1 (3,8–8,8) и 10 (8,6–11,4), $p = 0,002$), была более выраженная в группе с ожирением. В 1 и 2 группах наблюдались отрицательные корреляционные связи между средней сатурацией кислородом и ИМТ ($r = -0,398$, $p = 0,012$ и $r = -0,635$, $p = 0,0001$), что отсутствовало у пациентов с ожирением. Анализ выживаемости продемонстрировал худший прогноз у пациентов с нормальным ИМТ как при наличии, так и при отсутствии среднетяжёлого апноэ, в то время как пациенты с ожирением без среднетяжёлого апноэ имели более благоприятный прогноз, чем пациенты с избыточной массой тела ($\log\text{-rank} = 5,989$, $p = 0,05$).

Заключение. У пациентов с ХСНнФВ ожирение ассоциировано с большей частотой развития тяжёлого апноэ, более выраженной гипоксемией, которая коррелирует с ИМТ. Худший прогноз отмечался у пациентов с нормальным ИМТ, а наиболее благоприятный у пациентов с ожирением без среднетяжёлого апноэ.

Ключевые слова: нарушения дыхания во сне, сердечная недостаточность, прогноз, индекс массы тела.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Медведева Е. А.* — к.м.н., ведущий специалист Управления по реализации федеральных проектов, ORCID: 0000-0002-5130-5192, Коростовцева Л. С. — к.м.н., с.н.с. группы сомнологии научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0001-7585-6012, Бочкарёв М. В. — к.м.н., н.с. научно-исследовательской группы гипертонии Научно-исследовательского центра неизвестных, редких и генетически обусловленных заболеваний Национального центра мирового уровня "Центр персонализированной медицины", ORCID: 0000-0002-7408-9613, Сазонова Ю. В. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории торакальной хирургии, ассистент кафедры факультетской терапии с клиникой, ORCID: 0000-0002-7825-3513, Свиричев Ю. В. — д.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3170-0451.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

elena5583@mail.ru

АД — артериальное давление, ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИзБМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, НДС — нарушения дыхания во сне, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2.

Рукопись получена 25.10.2022

Рецензия получена 16.12.2022

Принята к публикации 20.01.2023



Для цитирования: Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свиричев Ю. В. Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5263. doi:10.15829/1560-4071-2023-5263. EDN LWBNSN

Clinical and prognostic role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure depending on body mass index

Medvedeva E. A., Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V., Sazonova Yu. V., Sviryaev Yu. V.

Aim. To determine the clinical features of sleep-related breathing disorders (SRBDs) and their prognostic role in patients with heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) depending on the body mass index (BMI).

Material and methods. This prospective cohort study included 111 patients with HFrEF who were hospitalized with symptoms of decompensated heart failure. All patients underwent a standard examination and polysomnography after HF compensation. Patients with HF were divided into 3 groups depending on the body mass index: group 1 — BMI of 18.5–25 kg/m², group 2 — BMI 25–30 kg/m², group 3 — BMI ≥ 30 kg/m². Primary endpoint was all-cause mortality. The median follow-

up was 918 (163; 2495) days. Information was collected twice a year through telephone contacts.

Results. In the 1st group, SRBDs occurred in 74% of cases, while in overweight and obese patients — in 84% and 86% of patients, respectively. In multiple comparisons of the three groups, the hypopnea index and apnea/hypopnea index (AHI) in the REM sleep were significantly different ($p < 0,05$), when pairwise comparison revealed significant differences only between groups 1 and 3. Hypoxemia, estimated by average saturation ((95 (94,1–95,75), 96 (95,5–96,3), and 92,05 (91,6–92,5), $p = 0,0001$) and average desaturation (5,9 (5,2–7,25), 4,1

(3,8-8,8), and 10 (8,6-11,4), $p=0,002$), was more pronounced in groups with obesity. In groups 1 and 2, negative correlations were observed between average oxygen saturation and BMI ($r=-0,398$, $p=0,012$ and $r=-0,635$, $p=0,0001$), which was not observed in patients with obesity. Survival analysis showed a worse prognosis in patients with normal BMI with and without moderate sleep apnea, while obese patients without moderate sleep apnea had a better prognosis than overweight patients (log-rank=5,989, $p=0,05$).

Conclusion. In patients with HFrEF, obesity is associated with a higher incidence of severe apnea, more severe hypoxemia, which does not correlate with BMI. The worst prognosis was observed in patients with normal BMI, while the most favorable prognosis — in obese patients without moderate sleep apnea.

Keywords: sleep-related breathing disorders, heart failure, prognosis, body mass index.

Relationships and Activities. The study was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2022-301 dated April 20, 2022).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Medvedeva E.A.* ORCID: 0000-0002-5130-5192, Korostovtseva L.S. ORCID: 0000-0001-7585-6012, Bochkarev M.V. ORCID: 0000-0002-7408-9613, Sazonova Yu.V. ORCID: 0000-0002-7825-3513, Sviryaev Yu.V. ORCID: 0000-0002-3170-0451.

*Corresponding author:
elena5583@mail.ru

Received: 25.10.2022 **Revision Received:** 16.12.2022 **Accepted:** 20.01.2023

For citation: Medvedeva E.A., Korostovtseva L.S., Bochkarev M.V., Sazonova Yu.V., Sviryaev Yu.V. Clinical and prognostic role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure depending on body mass index. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5263. doi:10.15829/1560-4071-2023-5263. EDN LWBNSN

Ключевые моменты

- Нарушения дыхания во сне при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса широко распространены в группах пациентов с различным индексом массы тела (ИМТ).
- Индекс апноэ/гипопноэ не отличался между группами с различным ИМТ, однако гипоксемия была значимо более выраженной у пациентов с ожирением.
- Худший прогноз отмечался у пациентов с сердечной недостаточностью и нормальным ИМТ. Пациенты с ожирением без среднетяжёлого апноэ имели наиболее благоприятный прогноз, при наличии среднетяжёлого апноэ в группах с ожирением и избыточной массой тела наблюдалась сопоставимая выживаемость.

Несмотря на применение современных медикаментозных и хирургических методов лечения 5-летняя смертность у пациентов с выраженной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) во всем мире остаётся высокой и превышает 50% [1-3]. Коморбидная патология при ХСН оказывает значимое влияние на течение заболевания, может определять прогноз и тактику лечения.

Нарушения дыхания во сне (НДС) являются распространённым состоянием и, по разным данным, регистрируются в 40-70% случаев среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН). НДС влияют на патогенетические звенья развития и прогрессирования СН посредством различных механизмов, включающих в себя эпизоды отрицательного внутригрудного давления, симпатическую активацию, хроническую интермиттирующую гипоксию, окислительный

Key messages

- Sleep-related breathing disorders in heart failure with reduced ejection fraction are widespread in groups of patients with different body mass index.
- Apnea/hypopnea index did not differ between groups with different body mass index. However, hypoxemia was significantly more pronounced in obese patients.
- The worst prognosis was observed in patients with heart failure and a normal body mass index. Obese patients without moderate sleep apnea had the most favorable prognosis; in the presence of moderate sleep apnea, comparable survival was observed in the obese and overweight groups.

стресс, активацию провоспалительных цитокинов и другие [4].

В общей популяции известным предиктором развития НДС, особенно, обструктивного типа, является увеличение индекса массы тела (ИМТ), данный показатель включён в опросники, определяющие вероятность наличия синдрома обструктивного апноэ во время сна [5]. Отдельный интерес представляет оценка влияния ИМТ на особенности НДС у пациентов с ХСН.

Цель исследования — определить особенности НДС и их прогностическую роль у пациентов с ХСН с низкой фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) в зависимости от показателя ИМТ.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование включено 111 пациентов с ХСН II-IV функционального класса (ФК) по NYHA с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, госпитализированных с симптомами декомпенсации СН в период с 2012-2014гг. Критериями не включения были

Таблица 1

Характеристика обследуемых групп пациентов

Параметр	Без ожирения и ИзбМТ (n=50)	С ИзбМТ (n=32)	С ожирением (n=29)	P
Возраст, лет	52 (36,2-6)	54,5 (49,5-61,7)	55 (47-59,7)	0,167
Пол (мужчины/женщины), n (%)	39/11 (78/22)	31/1 (97/3)	23/6 (79/21)	0,06
Курение, n (%)	27 (54)	21 (65)	18 (62)	0,326
ИМТ, кг/м ²	21,6 (20,5-23,5)	27,5 (25,9-28,7)	34,3 (30,8-36,9)	0,0001
Ишемическая/неишемическая этиология ХСН, n (%)	26/24 (52/48)	23/9 (72/28)	22/7 (76/24)	0,065
NYHA (II/III/IV ФК) n (%)	17/17/16 (34/34/32)	12/15/5 (37/47/16)	9/17/3 (31/59/10)	0,133
Сахарный диабет, n (%)	7 (14)	10 (31)	12 (41)	0,017
ФВ ЛЖ, %	25 (19-30)	23,5 (17-29,7)	30 (26-33)	0,01
NT-proBNP, нг/мл	2 464 (1207,7-6031)	3980 (1999,6-4841,7)	2288,5 (1236-4193,7)	0,088
ST-2, нг/мл	25,94 (13,7-29,9)	24,37 (19,5-34,18)	27,3 (22,5-56,8)	0,67
рСКФ (CKD EPI), мл/мин/1,73 м ²	71,9 (57,7-87,8)	74,5 (57,2-82,3)	68,4 (53,06-86,6)	0,565
Глюкоза, ммоль/л	5,1 (4,6-5,6)	5,64 (5,0-5,8)	5,4 (5,1-6,2)	0,163
Общий холестерин, ммоль/л	5 (4,6-5,9)	4,9 (3,9-5,6)	5,3 (3,6-5,72)	0,961
Холестерин ЛНП, ммоль/л	3,2 (2,6-3,8)	2,8 (2,1-3,4)	2,4 (1,9-3,7)	0,068
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,1 (0,8-1,6)	1,0 (0,6-1,2)	0,9 (0,9-1,2)	0,59
Триглицериды, ммоль/л	1,2 (0,9-1,8)	1,4 (1,2-1,8)	1,4 (1,1-2,1)	0,509
Пик потребления кислорода (VO _{2/кг})	14,6 (9,4-17,5)	15,6 (9,4-21,1)	11,3 (9,9-12,7)	0,358
Вентиляторный эквивалент (VE/VCO ₂)	41,6 (32,4-50,7)	39,4 (29-55,6)	37,6 (33,6-47,2)	0,776
Медикаментозная терапия				
Бета-блокаторы, n (%)	45 (90)	27 (84)	25 (86)	0,743
Диуретики	39 (78)	20 (63)	18 (62)	0,1
Блокаторы РААС	43 (86)	27 (84)	25 (86)	0,576
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	40 (80)	21 (65)	22 (76)	0,173
Кардиоресинхронизирующая терапия, n	7 (14)	6 (19)	4 (14)	0,841

Сокращения: ИзбМТ — избыточная масса тела, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, рСКФ — расчётная скорость клубочковой фильтрации, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, ST-2 — стимулирующий фактор роста гена 2.

перенесённый острый коронарный синдром или перенесенный инсульт в течение предшествующих 6 мес., тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких с объемом форсированного выдоха за 1 сек <50%, оксигенотерапия, декомпенсированный сахарный диабет, системные заболевания соединительной ткани, установленные онкологические заболевания, возраст старше 75 лет.

Исследование стартовало в 7-рамочной научной программе Евросоюза с соблюдением Хельсинкской декларации, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 14623/2012, 03.02.2012). Проспективное наблюдение продолжилось при поддержке государственного задания № регистрации АААА-А18-118042390151-7 (2018-2020) и с этого времени поддержано грантом Министерства образования и науки РФ, договор № 075-15-2022-301. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем больным проводилось стандартное обследование, включая эхокардиографию, кардиореспираторный нагрузочный тест. Все исследования выполнялись после компенсации СН, перед выпиской пациентов.

Полисомнография выполнялась в условиях сомнологической лаборатории (Embla Natus N7000), определялись следующие параметры: общее время сна, эффективность сна, продолжительность стадий сна, время бодрствования после наступления сна, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс гипопноэ, ИАГ в фазу REM-сна, индекс десатурации, средняя и минимальная сатурация, средняя десатурация. На основании значения ИАГ диагностировали тяжесть апноэ во время сна: легкая (ИАГ 5-14,9/ч), умеренная (ИАГ 15-29,9/ч) тяжелая степень (ИАГ ≥30/ч), среднетяжелая степень (ИАГ ≥15/ч).

Трансторакальная эхокардиография выполнялась на аппарате Vivid-7 (GE, Норвегия), оценка эхокардиографических параметров проводилась в соответствии со стандартизированным протоколом Европейского общества по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) [6].

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование проводилось методом "breath by breath", на эргоспирометре Oxycon Pro (Cardinal Health, Германия). Пациенты выполняли симптом-лимитированную, непрерывно-возрастающую физическую нагрузку (RAMP — протокол) на велоэргометре с инкремен-

Таблица 2

Показатели полисомнографии в обследуемых группах

Параметр полисомнографии	Без ожирения и ИзбМТ (n=50)	С ИзбМТ (n=32)	С ожирением (n=29)	P
Общее время сна, мин	376,5 (372,3-442,4)	356,5 (349-427,5)	430,75 (379,5-482)	0,22
Эффективность сна, %	74,6 (73,8-77)	74,8 (72,8-83,4)	76,35 (66,8-85,9)	0,611
ИАГ, эпизодов/ч	23,5 (13,2-40,6)	10 (7,2-38,6)	41,5 (33,2-49,8)	0,159
Индекс центрального апноэ, эпизодов/ч	3,9 (2-22,4)	0,2 (0-13,6)	10,1 (6-14,2)	0,15
Индекс обструктивного апноэ, эпизодов/ч	0,8 (0,4-2,9)	0,1 (0-1,1)	1,1 (0,6-1,6)	0,268
Индекс гипопноэ	7,1 (5-9,6)	10 (7,2-10,7)	12,05 (11,9-12,2)	0,018
Индекс смешанного апноэ, эпизодов/ч	2,5 (1,25-5,7)	0 (0-7,3)	18,25 (14,4-22,1)	0,748
Количество пациентов без НДС/обструктивным/центральным/смешанным апноэ, n (%)	11/15/13/11 (22/30/26/22)	6/15/3/8 (19/46/10/25)	3/16/1/9 (10/55/3/31)	0,069
Индекс десатурации	18,1 (14,95-35)	10,7 (5,1-24,2)	50 (44,8-55,2)	0,016
Средняя десатурация	5,9 (5,2-7,3)	4,1 (3,8-8,8)	10 (8,6-11,4)	0,002
SpO ₂ средняя, %	95 (94,1-95,8)	96 (95,5-96,3)	92,05 (91,6-92,5)	0,0001
ИАГ _{REM} , эпизодов/ч	28,8 (19,2-34,9)	3,9 (3,3-7,1)	22,85 (8,1-37,6)	0,032
ИАГ _{REM} , эпизодов/ч	18,8 (9,6-41,7)	10,6 (10,3-42,1)	38,1 (23,8-52,4)	0,291

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИАГ_{REM} — индекс апноэ/гипопноэ в фазу REM-сна, ИАГ_{REM} — индекс апноэ/гипопноэ в фазу неREM-сна, ИзбМТ — избыточная масса тела, НДС — нарушения дыхания во сне, SpO₂ — сатурация кислородом.

Таблица 3

**Попарное сравнение групп
по значимо различающимся показателям
полисомнографии в результате множественных
сравнений Крускала-Уоллиса**

Показатель	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
Индекс гипопноэ	0,12	0,012	1,0
Индекс десатурации	0,281	0,003	0,401
SpO ₂ средняя	0,142	0,0001	0,012
Средняя десатурация	0,160	0,0001	0,249
ИАГ _{REM}	1,0	0,007	0,109

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИАГ_{REM} — индекс апноэ/гипопноэ в фазу REM-сна, SpO₂ — сатурация кислородом.

том нагрузки 10 Вт/мин. Критериями прекращения физической нагрузки были следующие параметры: достижение максимально возможной для индивидуума физической нагрузки или появление симптомов, лимитирующих ее выполнение, таких как: выраженная усталость, одышка, пресинкопальные состояния, нарушения ритма, ишемические изменения на электрокардиограмме, боли за грудиной, снижение артериального давления (АД). Оценивались следующие показатели теста: пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}), уровень анаэробного порога, кислородный пульс (VO₂/частота сердечных сокращений), вентилаторный эквивалент CO₂ (VE/VCO₂), уровень АД на пике физической нагрузки.

Концентрацию биомаркеров N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и стимулирующего фактора роста гена 2 (ST-2) в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA).

Пациенты с ХСН были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: 1 группа — с ИМТ $\geq 18,5$ и < 25 кг/м², 2 группа — с ИМТ ≥ 25 и < 30 кг/м², 3 группа — с ИМТ ≥ 30 кг/м². Характеристика групп представлена в таблице 1.

Медиана наблюдения составила 918 (163-2495) дней. Информация о неблагоприятных событиях, сердечно-сосудистых вмешательствах, смерти оценивалась 2 раза в год посредством телефонных контактов или предоставляемых пациентами/родственниками медицинских документов (справок, выписных эпикризов и других), а также по данным медицинской информационной системы. В качестве первичной конечной точки оценивалась смерть от всех причин.

Для статистического анализа полученных результатов использована программа IBM SPSS, v. 26.0 (США). Постоянные переменные для ненормального распределения были представлены в виде медианы и 25-75 перцентилей. Сравнение групп проводилось с использованием критерия Крускала-Уоллиса для количественных переменных и точного критерия Фишера для категориальных. При множественных сравнениях использовалась поправка Бонферрони. Корреляционный анализ осуществлялся с оценкой коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Анализ выживаемости проводили с использованием кривых Каплана-Мейера, для сравнения выживаемости между различными группами применялись логарифмические ранговые тесты. Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты

Оценка параметров полисомнографии в обследуемой когорте продемонстрировала наличие различий

Таблица 4

Корреляционный анализ в обследуемых группах

Корреляционные пары	1 группа		2 группа		3 группа	
	R	P	R	P	R	P
ИАГ/ИМТ	0,228	0,141	0,196	0,299	0,281	0,156
ОАГ/ИМТ	0,263	0,093	0,390	0,033	0,443	0,021
Эффективность сна/ИМТ	0,450	0,004	-0,467	0,014	-0,328	0,158
Общее время сна/ИМТ	0,538	0,0001	-0,213	0,277	-0,186	0,431
Индекс десатурации/ИМТ	0,320	0,047	0,248	0,186	0,252	0,206
Средняя сатурация/ИМТ	-0,398	0,012	-0,635	0,0001	0,012	0,954

Сокращения: ИАГ — индекс апноэ/гипопноэ, ИМТ — индекс массы тела, ОАГ — индекс обструктивного апноэ/гипопноэ.

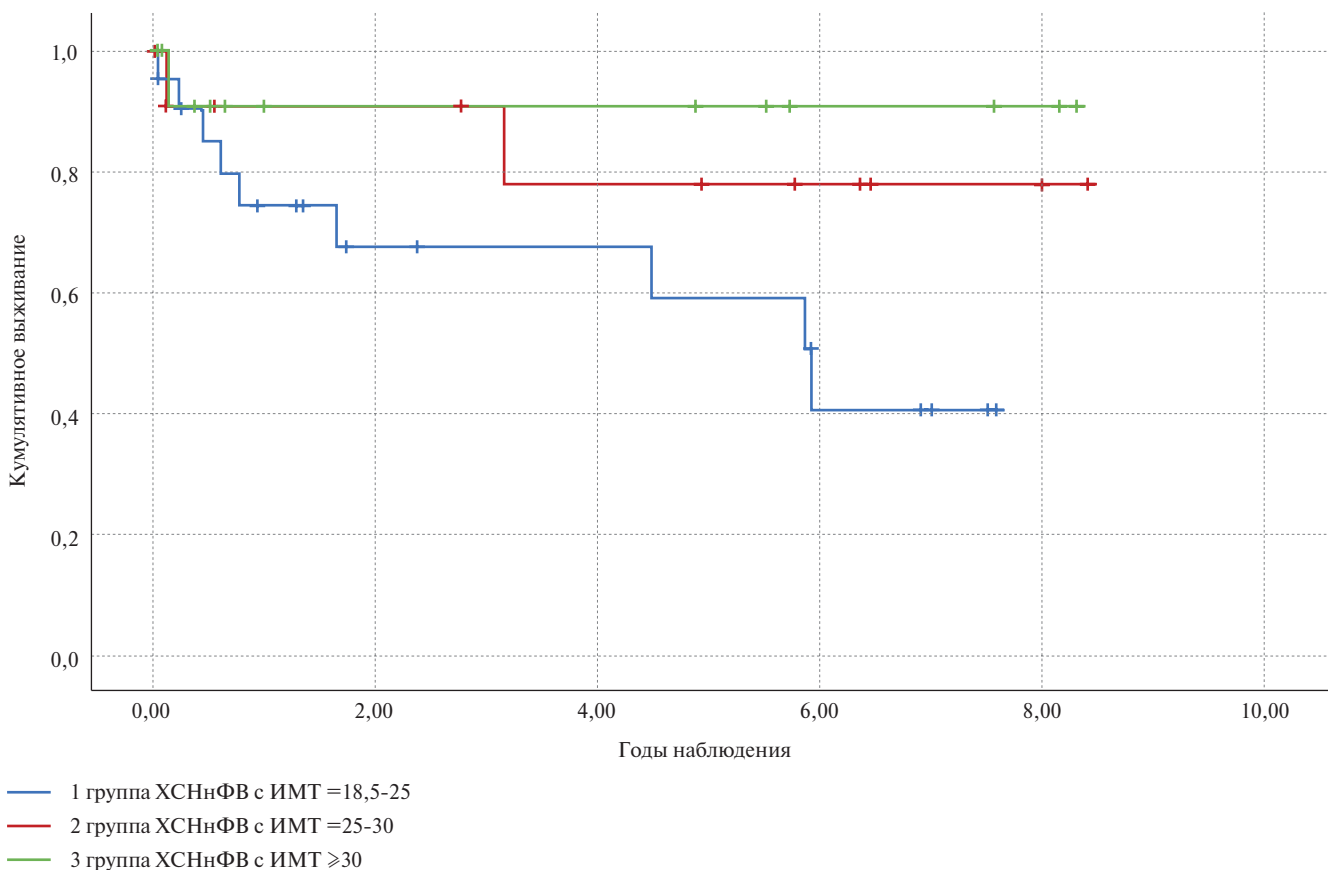


Рис. 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в обследуемых группах при использовании страты среднетяжёлого апноэ (отсутствие среднетяжёлого апноэ) (log-rank=5,989; $p=0,05$).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

между группами (табл. 2). У пациентов с ожирением чаще встречались НДС, выше были показатели ИАГ, индекса обструктивного и центрального апноэ, однако различия не были значимыми. В свою очередь, индекс гипопноэ, ИАГ в фазу REM-сна значимо отличались ($p<0,05$) по результатам множественных сравнений Крускала-Уоллиса (табл. 2), при проведении попарного сравнения групп по данным показателям с поправкой Бонферрони (табл. 3) значимые различия отмечались только между группами 1 (с нормальным

ИМТ) и 3 (с ожирением). В свою очередь, гипоксемия, оцененная по сатурации кислородом и параметрам десатурации, была более выражена в группе с ожирением (табл. 2). При попарных сравнениях между группами 1 и 3 средняя сатурация значимо отличалась ($p=0,0001$) и была минимальной в группе с ожирением, при этом отмечалось также значимое различие между группами 2 и 3 ($p=0,012$) (табл. 3).

Проведено сравнение тяжести апноэ у пациентов 3 групп соответственно без НДС/лёгкая степень/

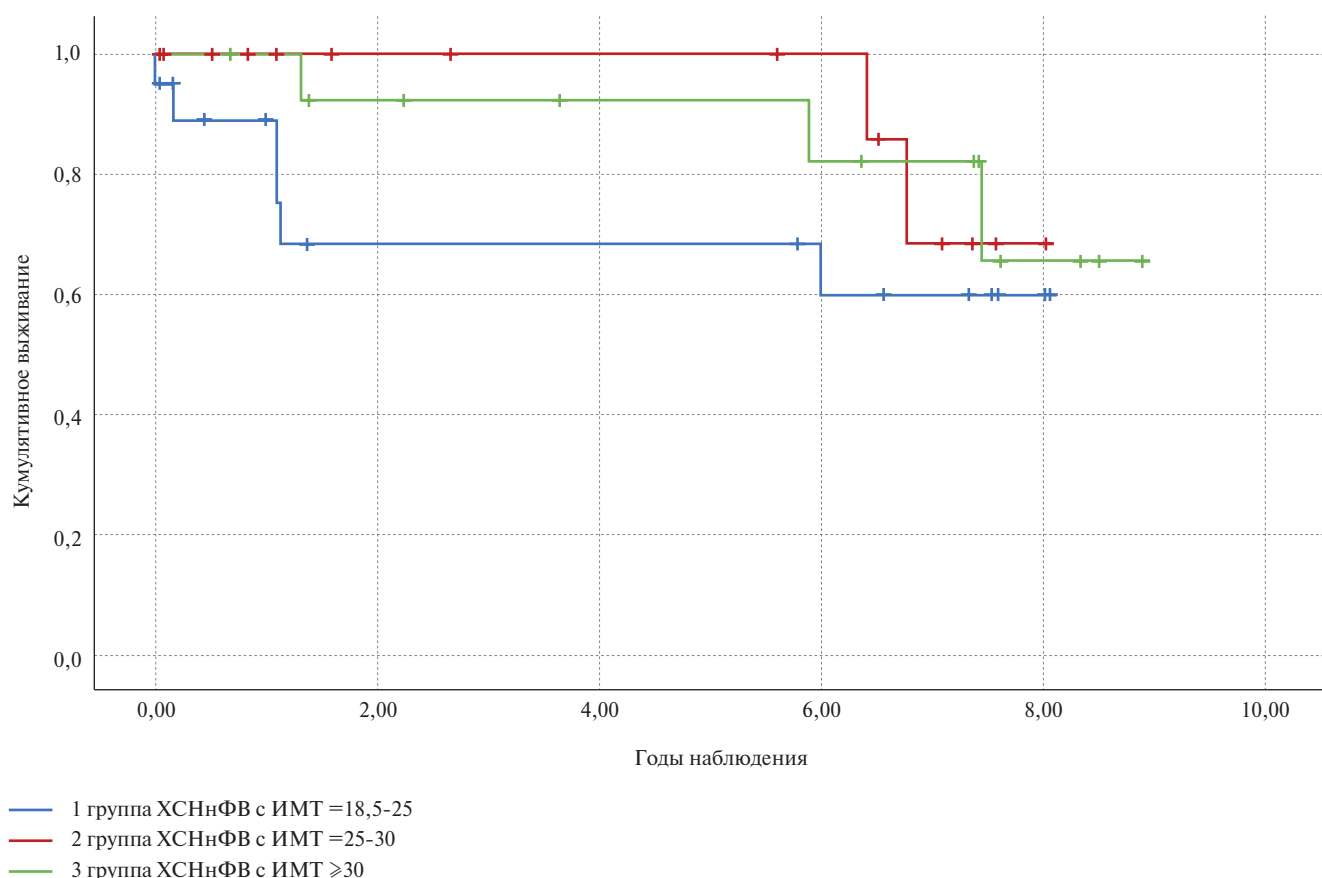


Рис. 2. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в обследуемых группах при использовании страты среднетяжёлого апноэ (наличие среднетяжёлого апноэ) (log-rank=5,989; $p=0,05$).

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка.

средней тяжести/тяжёлая степень: в 1 группе 13 пациентов (26%) не имели апноэ, у 14 (27%) диагностирована лёгкая степень, у 18 (37%) средней тяжести и у 5 тяжёлая степень (10%); во 2 группе распределение было, соответственно, 5 (16%)/10 (31%)/5 (16%)/12 (37%) и в 3 группе — 4 (14%)/6 (21%)/6 (21%)/13 (44%) (точный критерий Фишера 13,235, $p=0,036$).

При проведении корреляционного анализа в группе 1 выявлена умеренная положительная взаимосвязь ИМТ с индексом обструктивного апноэ, которая увеличилась по силе в группе 2 и 3. При этом ни в одной из групп не наблюдалось значимой корреляции ИМТ с ИАГ (табл. 4). В 1 группе ИМТ значимо положительно коррелировал с эффективностью сна и общей продолжительностью сна. В 1 и 2 группах наблюдались отрицательные корреляционные связи между средней сатурацией и ИМТ, что отсутствовало у пациентов с ожирением. Таким образом, показатели гипоксемии были тесно связаны с ИМТ у пациентов с ХСН с нормальной или избыточной массой тела (ИзбМТ), а у пациентов с ХСН и ожирением более выраженная гипоксемия не была связана с ИМТ.

В свою очередь, анализ выживаемости пациентов трёх обследуемых групп продемонстрировал худший прогноз у пациентов с нормальным ИМТ как при наличии, так и при отсутствии среднетяжёлого апноэ ($p=0,05$) (рис. 1, 2). Пациенты с ожирением без среднетяжёлого апноэ имели более благоприятный прогноз, чем пациенты с ИзбМТ (рис. 1). При наличии же среднетяжёлого апноэ у пациентов с ожирением и ИзбМТ медианы выживаемости составили 7,57 и 7,76 лет, соответственно, и были сопоставимы ($p=0,767$).

При оценке первичной конечной точки в обследуемых группах тип апноэ не влиял на прогноз (log-rank=5,278, $p=0,071$).

При множественном сравнении (табл. 1) по основным демографическим и клиническим показателям, в т.ч. распределению по ФК Нью-Йоркской ассоциации сердца, уровню NT-proBNP и параметрам кардиореспираторного нагрузочного теста группы были сопоставимы, выявлены значимые различия по показателю ФВ ЛЖ: при этом наибольшая выявлена у пациентов с ожирением, а наименьшая — у лиц с ИзбМТ. При попарном сравнении установлено отсутствие различия по показателю ФВ ЛЖ между 1 и 2

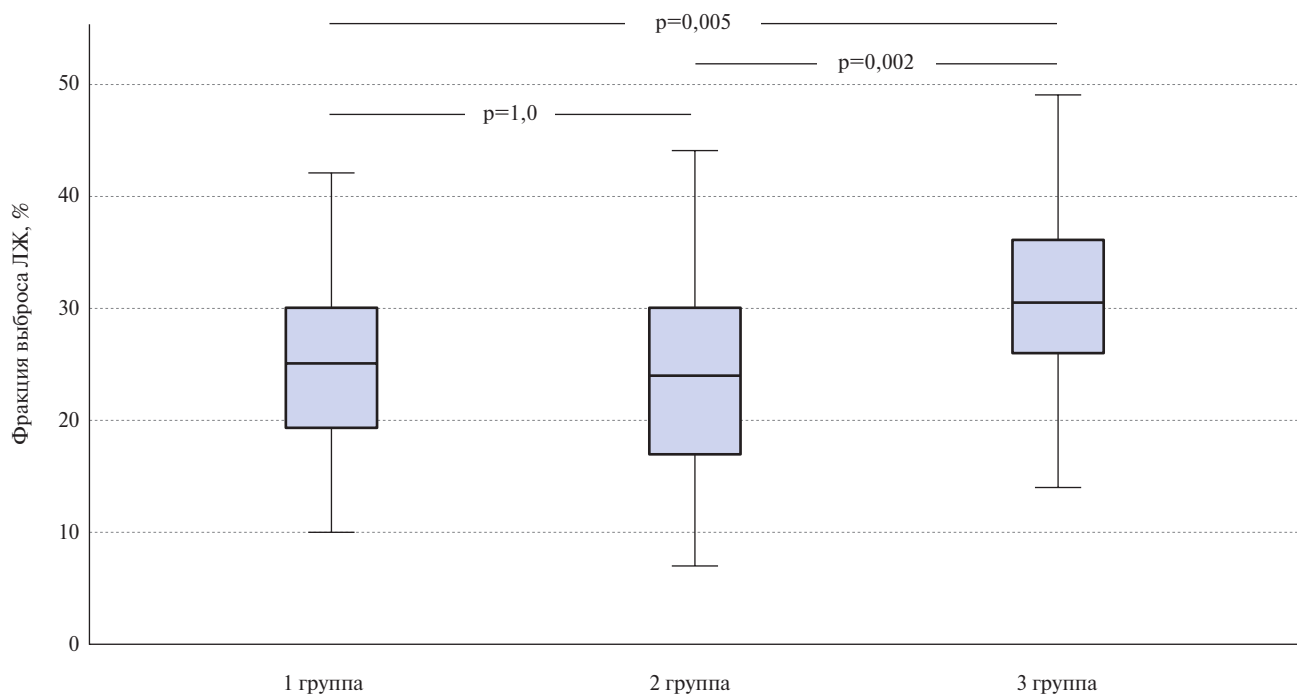


Рис. 3. Апостериорный сравнительный анализ ФВ ЛЖ.

Сокращение: ЛЖ — левый желудочек.

группой (рис. 3) при наличии различий в кумулятивной выживаемости, что представляется важным для комплексной оценки прогноза.

Обсуждение

Проблема НДС у пациентов с ХСН является недооцененной, по нашим данным в группе пациентов с нормальным ИМТ НДС встречались в 74% случаев, у пациентов с ИзбМТ и ожирением у 84% и 86% пациентов, соответственно. При этом сравнительный анализ типов апноэ в группах не показал значимых различий ($p=0,092$).

Апноэ во время сна имеет сложные патогенетические взаимосвязи с сердечно-сосудистым континуумом, и в последние годы НДС при СН рассматриваются как комплексная проблема.

При изучении НДС у пациентов с СН в настоящее время акценты всё более смещаются от изолированной оценки ИАГ к исследованию патофизиологической и прогностической роли различных полисомнографических параметров [7-9]. В данном исследовании оценивались особенности НДС в когорте пациентов с низкой ФВ и предшествующей декомпенсацией в зависимости от показателей ИМТ. ИАГ не отличался между группами, однако показатели средней сатурации были значительно ниже у пациентов с ожирением по сравнению с 1 ($p=0,0001$) и 2 группами ($p=0,012$), в то время как индекс десатурации и средняя десатурация в 3 группе имели самые высокие значения при множественном сравнении

($p=0,016$ и $p=0,002$, соответственно). В свою очередь, корреляционный анализ продемонстрировал отсутствие взаимосвязей параметров сатурации с ИМТ в группе ожирения по сравнению с их наличием в группах с нормальным ИМТ и ИзбМТ (табл. 4), что может быть отражением сложных патогенетических взаимодействий НДС, ХСН и ожирения. С другой стороны, выявлена положительная корреляция в 1 группе в паре эффективность сна/ИМТ ($r=0,450$, $P=0,004$), которая имела отрицательный характер в группах 2 ($r=-0,467$, $p=0,014$) и 3 ($r=-0,328$, $p=0,158$). Таким образом, эффективность сна при ИзбМТ снижается при увеличении ИМТ, что имеет противоположную положительную связь у пациентов с нормальным ИМТ.

В данной работе оценен долгосрочный прогноз пациентов с ХСНнФВ в зависимости от ИМТ и наличия среднетяжёлого апноэ во время сна. Анализ выживаемости обследуемых групп продемонстрировал неблагоприятный прогноз у пациентов с нормальным ИМТ и самый благоприятный в группе с ожирением при отсутствии среднетяжёлого апноэ. Эти результаты согласуются с известным феноменом, описанным как "парадокс ожирения" при СН. Так, систематический обзор 35 исследований по ХСН продемонстрировал снижение риска смерти от всех причин на 24-59% у пациентов с ожирением и на 15-65% у пациентов с ИзбМТ [10]. По нашим данным при наличии среднетяжёлого апноэ у пациентов с ХСНнФВ наименьшая кумулятивная выжи-

ваемость отмечалась в группе с нормальным ИМТ, а в группах 2 и 3 была значимо выше (log-rank=5,989, p=0,05).

Заключение

НДС у пациентов с ХСНнФВ широко распространены как у пациентов с нормальным ИМТ, так и у больных с ИзбМТ и ожирением. Между обследованными группами выявлены значимые различия по степени тяжести НДС, при отсутствии различий по типу НДС. Ожирение у пациентов с ХСНнФВ ас-

социировано с большей частотой развития тяжёлого апноэ, более выраженной гипоксемией, которая не коррелирует с ИМТ. Анализ выживаемости продемонстрировал худший прогноз у пациентов с нормальным ИМТ и наиболее благоприятный у пациентов с ожирением без среднетяжёлого апноэ.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Литература/References

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide. ESC Heart Fail. 2014;1(1):4-25. doi:10.1002/ehf2.12005.
2. Rosano GMC, Seferovic P, Savarese G, et al. Impact analysis of heart failure across European countries: an ESC-HFA position paper. ESC Heart Fail. 2022. doi:10.1002/ehf2.14076.
3. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. Card Fail Rev. 2017;3(1):7-11. doi:10.15420/cfr.2016:25:2.
4. Gupta A, Quan SF, Oldenburg O, et al. Sleep-disordered breathing in hospitalized patients with congestive heart failure: a concise review and proposed algorithm. Heart Fail Rev. 2018;23(5):701-9. doi:10.1007/s10741-018-9715-y.
5. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. Chest. 2016;149(3):631-8. doi:10.1378/chest.15-0903.
6. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. European Heart Journal. Cardiovascular Imaging. 2017;18(12):1301-10. doi:10.1093/ehjci/jex244.
7. Gellen B, Canoui-Poitine F, Boyer L, et al. Apnea-hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? Int J Cardiol. 2016;15:203:1022-8. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.108.
8. Watanabe E, Kiyono K, Matsui S, et al. Prognostic importance of novel oxygen desaturation metrics in patients with heart failure and central sleep apnea. J Card Fail. 2017;23:131-7.
9. Huang Y, Wang Y, Huang Y, et al. Prognostic value of sleep apnea and nocturnal hypoxemia in patients with decompensated heart failure. Clin. Cardiol. 2020;43:329-37.
10. Wawrzęczyk A, Anaszewicz M, Wawrzęczyk A, Budzyński J. Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure-a systematic review. Heart Fail Rev. 2019;24(5):671-700.



Роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

Отзыв на статью

Агальцов М. В.

Отзыв на статью Медведева Е. А., Коростовцева Л. С., Бочкарёв М. В., Сазонова Ю. В., Свиричев Ю. В. Клиническая и прогностическая роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от индекса массы тела. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5263. doi:10.15829/1560-4071-2023-5263. EDN LWBNSN.

Отношения и деятельность: нет.

Агальцов М. В. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва. ORCID: 0000-0002-4982-628X.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): agaltsov@rambler.ru

ЛЖ — левый желудочек, НДС — нарушения дыхания во сне, ОАС — обструктивное апноэ сна, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦАС — центральное апноэ сна.



Для цитирования: Агальцов М. В. Роль нарушений дыхания во сне у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Мнение приглашенного редактора. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5396. doi:10.15829/1560-4071-2023-5396. EDN KIAFQJ

The role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure. Review of the article

Agaltsov M. V.

Review of the article Medvedeva E. A., Korostovtseva L. S., Bochkarev M. V., Sazonova Yu. V., Sviryaev Yu. V. Clinical and prognostic role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure depending on body mass index. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5263. doi:10.15829/1560-4071-2023-5263. EDN LWBNSN

Relationships and Activities: none.

Agaltsov M. V. ORCID: 0000-0002-4982-628X.

Corresponding author: agaltsov@rambler.ru

For citation: Agaltsov M. V. The role of sleep-related breathing disorders in patients with heart failure. Review of the article. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5396. doi:10.15829/1560-4071-2023-5396. EDN KIAFQJ

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) является одной из ключевых в современной кардиологии в связи с широкой распространенностью, прогрессирующим течением и неблагоприятным прогнозом, нередко выступающей финалом практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы или ее поражения при других патологиях. Одним из ассоциированных и широко распространенных состояний у больных с ХСН являются нарушения дыхания во сне (НДС). У больных ХСН представлен весь спектр апноэ во сне — обструктивное, центральное и смешанное. К сожалению, в настоящее время проблема наличия и курации НДС мало знакома врачам в Российской Федерации и нередко остается в тени основного заболевания.

Известно, что представленность НДС у больных с ХСН гораздо выше, чем в общей или кардиологической популяции и может достигать 80–90% в случаях тяжелых декомпенсированных форм ХСН или при острой сердечной недостаточности [1–3].

В этом номере представлены результаты проспективного когортного исследования у пациентов с ХСН

с низкой фракцией выброса левого желудочка, госпитализированных с симптомами декомпенсации сердечной недостаточности. Наряду с анализом традиционных характеристик НДС (индекс апноэ сна, степень гипоксемии, изменение продолжительности и эффективности сна) авторы оценивают прогностическую роль в течении заболевания таких клинических характеристик, как индекс массы тела.

Ожирение хорошо известно как фактор риска развития и неблагоприятного течения обструктивного апноэ сна среди общей популяции [4]. Однако анализ выживаемости среди представленной когорты больных с декомпенсированной формой ХСН продемонстрировал парадоксальный результат — неблагоприятный прогноз у пациентов с нормальным индексом массы тела и более благоприятный в группе с ожирением при мягких формах апноэ. Эти результаты согласуются с известным феноменом, описанным как "парадокс ожирения" при сердечной недостаточности [5]. При этом никакого достоверного влияния типа апноэ, степени его тяжести и степени гипоксемии на прогноз авторы не нашли.

Механизмы, благодаря которым ожирение улучшает прогноз у лиц с ХСН, до конца не ясны. Еще более загадочным является взаимное влияние 3 патологических состояний: ХСН, ожирения и НДС. Поэтому результат, представленный авторами, поднимает закономерный вопрос проведения дальней-

ших исследований, позволяющих уточнить полученные данные.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016;37:1695-703. doi:10.1093/eurheartj/ehv624.
2. Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: Even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail.* 2011;17:420-5. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.
3. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J.* 2015;36:1463-9. doi:10.1093/eurheartj/ehu522.
4. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:841-58. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069.
5. Wawrzęńczyk A, Anaszewicz M, Wawrzęńczyk A, Budzyński J. Clinical significance of nutritional status in patients with chronic heart failure-a systematic review. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):671-700. doi:10.1007/s10741-019-09793-2.



Взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности и остеопороза с позиции доказательной медицины: систематический обзор

Ларина В. Н., Щербина Е. С., Дрютова В. В., Ларин В. Г.

Цель. Изучение прогностической взаимосвязи хронической сердечной недостаточности (ХСН) и остеопороза, поиск современных принципов и подходов к тактике ведения пациентов.

Материал и методы. Проведен поиск в базах PubMed, РИНЦ с 2012 до 2022 гг. по ключевым словам. Исследования отобраны согласно алгоритму PRISMA.

Результаты. По результатам поискового запроса было получено 124 работы, в конечном итоге отобрано 9 статей. Возраст пациентов был не менее 49 лет. В анализ, в основном, были включены пациенты пожилого возраста. Медиана наблюдения варьировала от 12 мес. до 10,5 лет. Большой процент составляли лица женского пола.

Заключение. Остеопороз был ассоциирован с риском развития ХСН, а пациенты с сердечной недостаточностью имели более высокий риск случайного перелома, обусловленного ускоренным метаболизмом костной ткани. Вышесказанное позволяет рассматривать пациентов с ХСН как группу повышенного риска возникновения остеопороза и связанных с ним переломов, а нарушение минерального обмена — в качестве возможного дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, остеопороз, минеральная плотность кости, фактор риска, смертность.

Отношения и деятельность: нет.

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

Ларина В.Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Щербина Е.С. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8619-8123, Дрютова В.В. — ассистент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0003-4894-7167, Ларин В.Г. — к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-3177-3407.

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

ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, ОП — остеопороз, ОШ — отношение шансов, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Рукопись получена 04.12.2022

Рецензия получена 09.12.2022

Принята к публикации 20.02.2023



Для цитирования: Ларина В. Н., Щербина Е. С., Дрютова В. В., Ларин В. Г. Взгляд на проблему хронической сердечной недостаточности и остеопороза с позиции доказательной медицины: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5306. doi:10.15829/1560-4071-2023-5306. EDN SDTPEG

Evidence-based perspective on heart failure and osteoporosis: a systematic review

Larina V. N., Shcherbina E. S., Dryutova V. V., Larin V. G.

Aim. To study the prognostic relationship between heart failure (HF) and osteoporosis, as well as search for modern principles and approaches to the management of patients.

Material and methods. A search was conducted in the PubMed, RSCI databases from 2012 to 2022 using keywords. The studies were selected according to the PRISMA algorithm.

Results. Based on the results, 124 papers were received, and 9 articles were eventually selected. The age of the patients was at least 49 years (mainly elderly patients). The median follow-up ranged from 12 months to 10.5 years. The larger percentage were females.

Conclusion. Osteoporosis was associated with the HF risk, and patients with heart failure had a higher risk of accidental fracture due to accelerated bone turnover. The foregoing makes it possible to consider patients with HF as a group of increased risk of osteoporosis and associated fractures, and impaired mineral metabolism as a possible additional cardiovascular risk factor.

Keywords: heart failure, osteoporosis, bone mineral density, risk factor, mortality.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Larina V.N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Shcherbina E.S. ORCID: 0000-0001-8619-8123, Dryutova V.V. ORCID: 0000-0003-4894-7167, Larin V.G. ORCID: 0000-0002-3177-3407.

*Corresponding author:
larinav@mail.ru

Received: 04.12.2022 **Revision Received:** 09.12.2022 **Accepted:** 20.02.2023

For citation: Larina V. N., Shcherbina E. S., Dryutova V. V., Larin V. G. Evidence-based perspective on heart failure and osteoporosis: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5306. doi:10.15829/1560-4071-2023-5306. EDN SDTPEG

В условиях глобального старения населения возрастает заболеваемость хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и остеопорозом (ОП), обусловленная демографическим старением и увеличе-

нием количества пациентов с данными патологиями. В Российской Федерации ~14 млн человек страдают ОП и ~20 млн человек имеют остеопению [1]. Ежегодно в мире происходит >1,6 млн переломов

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является мультисистемной патологией, сопровождающейся метаболическими нарушениями, многие из которых негативно влияют на составляющие костной ткани, скелетную мускулатуру, жировую ткань, провоцируя снижение массы тела и развитие кахексии.

Что нового?

Остеопороз ассоциирован с риском развития ХСН, а пациенты с сердечной недостаточностью имели более высокий риск случайного перелома, обусловленного ускоренным метаболизмом костной ткани.

Возможный вклад в клиническую практику

Создание и использование программ для лечения и обучения пациентов с коморбидностью, обусловленной ХСН и остеопорозом, для предотвращения риска госпитализации и преждевременной смертности.

бедр и 700 тыс. смертей, обусловленных падением (многие из которых связаны с переломами) [2].

Увеличение продолжительности жизни, усовершенствование стратегии предупреждения внезапной сердечной смерти и ишемической болезни сердца, индустриализация общества, влекущая нездоровый образ жизни, способствуют увеличению количества пациентов с ХСН [3, 4]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о нарастании встречаемости случаев ХСН до 8,2% в общей популяции за последние 20 лет. Отмечается, что ХСН сопровождается множественными патологиями, предопределяющими тяжесть её течения на фоне сохраняющего неблагоприятного прогноза и высокой частоты госпитализаций, достигающей более чем 1 млн случаев ежегодно [5, 6]. Метаболические нарушения, развивающиеся на фоне ХСН, негативно влияют на составляющие скелетной мускулатуры, жировой ткани, костной ткани, провоцируя кахексию и потерю костной массы, повышая риск переломов и ухудшая прогноз основного заболевания, а неблагоприятные исходы (сердечно-сосудистые события и смерть) у пациентов с ХСН и ОП отмечаются значимо чаще, чем у лиц без ОП [7-10].

На сегодняшний день сохраняется открытым вопрос относительно того, связан ли ОП с развитием ХСН и наоборот, поскольку существующие данные, в большинстве случаев, получены из перекрёстных (наблюдательных) исследований и нередко противоречивы [11]. Практически отсутствуют работы, в ко-

Key messages

What is already known about the subject?

Heart failure (HF) is a multisystemic pathology accompanied by metabolic disorders, many of which negatively affect the bone tissue components, skeletal muscles, adipose tissue, causing weight loss and the development of cachexia.

What might this study add?

Osteoporosis is associated with the HF risk, and patients with heart failure had a higher risk of accidental fracture due to accelerated bone turnover.

How might this impact on clinical practice?

Creation and use of programs for the treatment and education of patients with comorbidity due to HF and osteoporosis to prevent the risk of hospitalization and premature death.

торых обследование пациентов с ХСН было комплексным с определением структурно-функционального состояния сердца и метаболизма костной ткани. К тому же, спектр программ по особенностям ведения таких пациентов существенно ограничен.

Целью работы являлся анализ литературных данных, посвященных изучению прогностической взаимосвязи ХСН и ОП, и поиск современных принципов и подходов к тактике ведения пациентов с ХСН и остеопоротическим анамнезом на основании существующих наблюдательных рандомизированных исследований и метаанализов.

Материал и методы

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов "PRISMA". В обзор включены результаты анализа статей за период 2012-2022гг. Поисковый запрос включал статьи на русском и английском языках, индексированные в базах данных Pubmed/MEDLINE и Российском индексе научного цитирования (РИНЦ). Исследования, которые были включены в обзор, соответствовали следующим критериям: (I) тип исследования должен был быть рандомизированным контролируемым исследованием, метаанализом или другими типами клинических исследований; (II) пациенты должны были иметь ХСН и ОП. Поиск был проведен с использованием следующих сочетаний слов: "osteoporosis and heart failure", "treatment of osteoporosis in heart failure patients". Запросы были сделаны в период с 20.12.22 по 17.01.23. По результатам поискового запроса было получено 124 работы, после удаления дубликатов осталось 100 потенциально релевантных статей. Затем были ис-

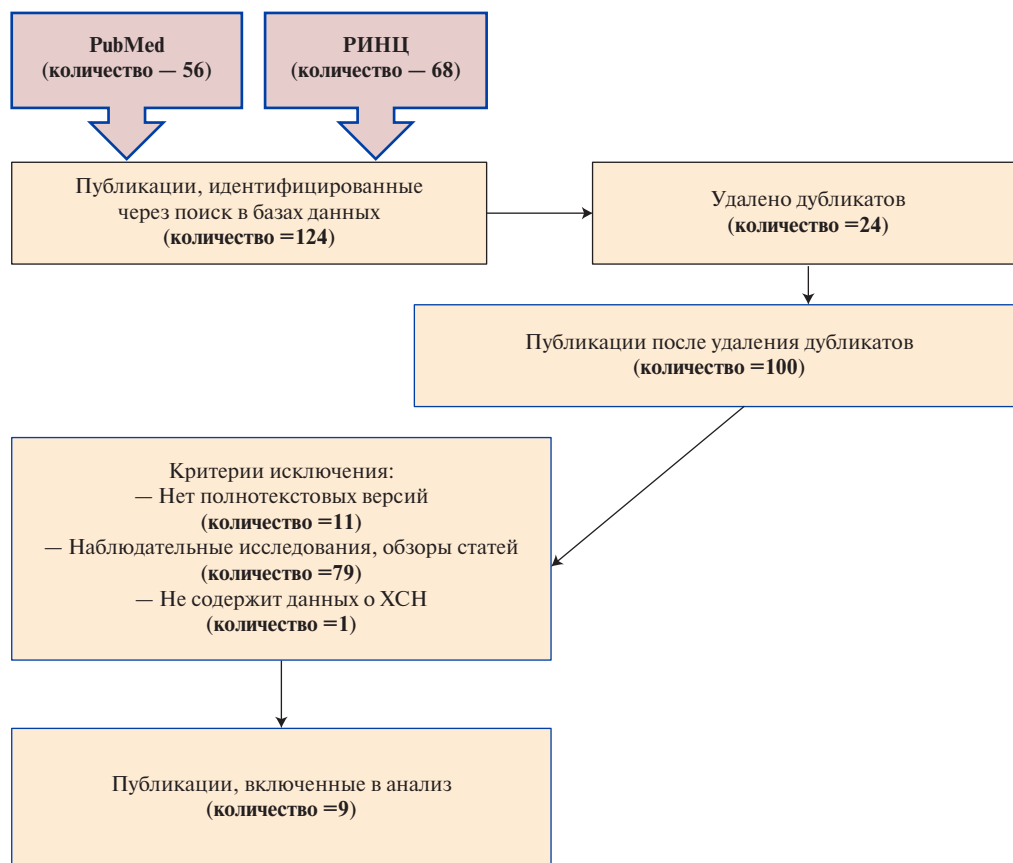


Рис. 1. Схема PRISMA — алгоритм подготовки систематического обзора.

Сокращение: ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ключены работы, в которых отсутствовали полнотекстовые материалы, также были исключены наблюдательные исследования и аналитические обзоры (рис. 1).

Результаты

Характеристика публикаций представлена в таблице 1. Всего в обзор было включено 3 метаанализа, 1 исследование типа случай-контроль, 2 многоцентровых исследования, остальные 3 относились к ретроспективным анализам данных проведенных ранее рандомизированных контролируемых исследований (ARISTOTLE, ALLHAT, ACTIVE). Возраст пациентов был не менее 49 лет, в анализ, в основном, были включены пациенты пожилого возраста. Медиана наблюдения варьировала от 12 мес. до 10,5 лет. Большинство составляли лица женского пола, в одном из исследований участвовали только женщины [17]. В 2 исследованиях изучалось влияние применяемых при лечении ОП лекарственных средств на развитие сердечно-сосудистых заболеваний (в т.ч. ХСН). По результатам было выяснено, что использование препаратов, таких как абалопаратид, деносуаиб, розосуаиб, не влияет на развитие сердечной недостаточности и не приводит к развитию других серьезных сердеч-

но-сосудистых осложнений [17, 18]. В одном из исследований была выявлена связь между пациентами с фибрилляцией предсердий и падениями в анамнезе, получающими антикоагулянтную терапию, и высоким риском серьезных кровотечений (отношение шансов (ОШ) 1,39; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-1,84; $p=0,020$) [15]. В японском исследовании было продемонстрировано увеличение потребности в долгосрочном уходе у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и ОП (ОШ 1,74; 95% ДИ 1,25-2,41) [19]. Строгий контроль артериального давления оказался важен для снижения прогрессирования ухудшения состояния здоровья мультиморбидных пациентов с ХСН и ОП [16].

Обсуждение

На основании проведенного качественного анализа результатов исследований можно сделать вывод о взаимосвязи ХСН и ОП, а также об их вкладе в развитие неблагоприятных осложнений, приводящих в т.ч. к госпитализациям и смертности. Несмотря на актуальность проблемы, остается много вопросов относительно тактики ведения пациентов с ХСН и ОП.

Статистические данные о количестве пациентов с ХСН, страдающих ОП, также ограничены и пред-

Таблица 1

Ключевые данные исследований, включенных в систематический обзор

Автор, страна	Год исследования	Вид исследования	Количество статей, включенных в исследование (для метаанализов)	Критерии включения (ФВ ЛЖ, NYHA, NT-proBNP)	Количество участников	Количество женщин	Возраст пациентов	Продолжительность наблюдения	Вывод
Gu, Китай [12]	2020	Метаанализ	3	–	70697	76,7%	Средний возраст 62,9	От 6,9 до 10,5 лет	ОП был связан с повышенным общим риском развития СН (ОШ 1,17; 95% ДИ 1,08-1,26; $p<0,001$)
Steinmann, Швейцария [13]	2018	Проспективное рандомизированное контролируемое многоцентровое исследование	–	NYHA $\geq$ II, с госпитализацией по поводу ХСН в течение предшествующего года, и уровнем NT-proBNP, более чем в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы (>400 нг/л у лиц 60-74 лет, >800 нг/л у лиц ≥ 75 лет)	622	253 (40,7%) В возрасте: 60-74 (30%), ≥ 75 (48%)	Старше 60 лет: 60-74 (n=242), ≥ 75 (n=380)	18 мес.	ОП чаще встречался в группе пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $>45\%$ по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ ($p=0,008$) *
Liu, Китай [14]	2022	Метаанализ	8	–	260410	~55%	Старше 50 лет	Медиана n=5 лет (от 1 года до 35 лет)	Пациенты с ХСН имели более высокий риск любого случайного перелома (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,30-2,16; $p<0,001$) и перелома бедра (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,28-3,77; $p<0,001$)
Rao, США [15]	2018	Анализ данных исследования ARISTOTLE (post hoc), двойного слепого рандомизированного исследования с двойным тестированием	–	Критерий включения в исследование ARISTOTLE: ФВ ЛЖ $\leq 40\%$	Всего — 18201, у 16491 была доступна информация об истории падений.	5795 (35,1%)	70 (63; 76)	Медиана наблюдения — 1,8 лет	Пациенты с фибрилляцией предсердий и падениями в анамнезе, получающие антикоагулянтную терапию, имеют более высокий риск серьезных кровотечений (ОШ 1,39; 95% ДИ 1,05-1,84; $p=0,020$)

Таблица 1. Продолжение

Автор, страна	Год исследования	Вид исследования	Количество статей, включенных в исследование (для метаанализов)	Критерии включения (ФВ ЛЖ, NYHA, NT-proBNP)	Количество участников	Количество женщин	Возраст пациентов	Продолжительность наблюдения	Вывод
Bowling, США [16]	2021	Ретроспективное когортное исследование (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT))	–	Критерий включения в исследование ALLHAT: известная ФВ, ФВ ЛЖ $\geq 35\%$	6591 (выборка из 19888 участников ALLHAT)	Нет данных	55 лет и старше	Медиана наблюдения — 9 лет	Строгий контроль уровня АД ассоциирован с более медленным прогрессированием ухудшения состояния здоровья пациентов (возраст $73,8 \pm 6,7$ лет) с мультиморбидностью, в структуру которой входят ХСН (6,4%), ОП (4,2%) и ряд других заболеваний. В перспективе необходимы исследования по более детальному изучению влияния разных комбинаций сопутствующих заболеваний на мультиморбидный статус пациента
Cosman, США [17]	2020	Анализ данных исследования ACTIVE (post hoc) — рандомизированное двойное слепое многоцентровое, фаза 3 с плацебо и активным контролем	–	–	2463	2463 — женщины в постменопаузе с остеопорозом	от 49 до 86 лет	18 мес.	Использование препаратов-агонистов рецепторов к ПТГ для лечения ОП приводило к временному увеличению ЧСС и небольшому снижению АД через 1 час после приема. Эти изменения не были связаны с увеличением серьезных сердечных последствий у женщин в постменопаузе с ОП. В ходе исследования мало участников столкнулись с серьезными неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (в т.ч. развитие ХСН) — процент участников составил 0,5% в группе абалопаратида, 0,6% в группе терипаратида и 1,7% в группе плацебо

Таблица 1. Продолжение

Автор, страна	Год исследования	Вид исследования	Количество статей, включенных в исследование (для метаанализов)	Критерии включения (ФВ ЛЖ, NYHA, NT-proBNP)	Количество участников	Количество женщин	Возраст пациентов	Продолжительность наблюдения	Вывод
Li, Китай [18]	2020	Метаанализ	17	–	25834	В 14 исследованиях — 100% были женщины, в двух исследованиях — 100% мужчины, в 1 исследовании 95,1% — женщин	Пожилый возраст	От 12 до 36 мес.	Деносумаб или ромозумаб не увеличивали и не уменьшали специфические сердечно-сосудистые исходы, включая ХСН ($p>0,05$)
Fujiki, Япония [19]	2022	Многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование	–	ФВ ЛЖ $<50\%$	1852	28,8%	В возрасте ≥ 65 лет	6 лет (с января 2011 по декабрь 2016)	У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ некоторые сопутствующие заболевания, в т.ч. ОП (ОШ 1,738; 95% ДИ 1,253–2,41) приводили к возникновению потребности в обязательной системе страхования на случай долговременного ухода
Martens, Бельгия [20]	2020	Исследование типа случай-контроль	–	Любые ФВ ЛЖ	190 пациентов с ХСН, 380 — пациентов контроля	61%	80 $\pm$ 10 лет	Выборка пациентов, прошедших двойное рентгеновское абсорбциометрическое сканирование с января 2008 по январь 2019	СН была ассоциирована с ускоренным метаболизмом костной ткани (низкая МПК) по мере старения человека ($p=0,0418$) и более высокой распространенностью ОП

Примечание: * — ОП чаще встречался в группе пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $>45\%$ по сравнению с пациентами с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$ ($p=0,008$). Авторами разработан алгоритм, позволяющий дифференцировать фенотип ХСН с сохраненной от низкой ФВ ЛЖ с чувствительностью 81% и специфичностью 90% (c-statistics 0.91), включивший в комплексную оценку ряд факторов (возраст, хрипы в легких, систолическое АД, причина ХСН, курение, NT-proBNP, гемоглобин, ширина комплекса Qr, ритм сердца), среди которых оказались и наличие ОП у пациента.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ЛЖ — левый желудочек, МПК — минеральная плотность кости, ОП — остеопороз, ОШ — отношение шансов, ПТГ — паратиреоидный гормон, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

ставлены данными единичных наблюдательных исследований, которые варьируют в зависимости от изучаемой популяции пациентов, критериев включения в исследование, разновидности сопутствующей патологии, возраста пациентов и др. В исследовании с участием 210 пациентов в возрасте от 40 до 78 лет с ХСН I-IV функционального класса (ФК) ОП позвоночника был подтвержден у 34,65% лиц мужского пола и у 39% — женского пола, при этом разница по встречаемости ОП с группой сравнения оказалась статистически значимой ($p < 0,05$) [21]. Согласно данным Stöhr R, et al. ОП имелся у 9% пациентов с низкой, 12% — с промежуточной и у 18% — с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ($p = 0,09$) среди 382 пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН II-IV ФК [22]. Анализ структуры мультиморбидности и гериатрических синдромов свидетельствует о наличии ОП, подтвержденного с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии, у 58,6% пациентов в возрасте 60 лет и старше с ХСН II-III ФК. Вероятность ОП при ХСН была в 4,5 раза выше (ОШ 4,5; $p = 0,019$) при сопутствующей вероятной старческой астении [23].

Одним из неблагоприятных вариантов развития коморбидности ХСН и ОП является риск случайного перелома, на котором также акцентировалось внимание в анализируемых исследованиях. В метаанализе Liu XR, et al. пациенты с ХСН имели более высокий риск любого случайного перелома (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,30-2,16; $p < 0,001$) и перелома бедра (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,28-3,77; $p < 0,001$) [14]. В свою очередь, переломы бедра ассоциированы с повышением смертности на 8,4-36% в течение 1 года, при этом смертность у мужчин выше, чем у женщин. Около 20% пациентов с переломом шейки бедра нуждаются в длительном уходе в доме престарелых, а 60% — не полностью восстанавливают независимость от окружающих. Перелом бедра в анамнезе увеличивает вероятность повторных переломов в 2,5 раза в будущем [24]. В случае возникновения перелома бедра, большинство летальных исходов происходят в первые 3-6 мес., частота которых на 5-20% выше по сравнению с лицами аналогичного возраста без переломов [1].

Существующие данные, подтверждающие более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с ОП в отличие от лиц без ОП, позволяют рассматривать нарушение минерального обмена костной ткани в качестве дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска. В представленном выше метаанализе Gu Z, et al. было показано увеличение на 17% вероятности развития ХСН у лиц с ОП, в отличие от лиц без ОП. Последующий *post hoc* анализ показал, что риск развития ХСН у мужчин с ОП на 30% выше (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,05-1,62, $p = 0,02$), чем у мужчин без ОП. Однако такой закономерности не наблюдалось среди лиц женского пола (ОШ 1,14;

95% ДИ 0,94-1,37, $p = 0,19$). Комментируя полученные результаты, авторы обращают внимание на необходимость осторожной их интерпретации, поскольку у лиц в возрасте 62 лет имеется комплексная сопутствующая патология и факторы риска остеопенического синдрома, включая старший возраст, малоподвижный образ жизни, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, системное неинфекционное воспаление и др., что может влиять на полученные данные [12].

Лекарственные препараты также оказывают влияние на метаболизм кости и риск переломов. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, тиазидные диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, кардиоселективные бета-адреноблокаторы благоприятно, а петлевые диуретики, водорастворимые статины негативно влияют на костный метаболизм [25]. Напротив, в анализируемых нами исследованиях оценивалась безопасность препаратов, используемых при лечении ОП, в отношении развития различных серьезных сердечно-сосудистых осложнений (в т.ч. ХСН). Процент участников, у которых наблюдались неблагоприятные последствия лекарственной терапии, оказался незначительным (0,5% в группе абалопаратида, 0,6% в группе терипаратида и 1,7% в группе плацебо) [17, 18].

Ограничения исследования. Ограничения работы связаны с малым количеством исследований по сочетанию ХСН и ОП, в которых практически не рассматриваются принципы организации оказания медицинской помощи, в связи с чем оценить тактику ведения таких пациентов не представляется возможным.

Заключение

Согласно проведенному анализу, ОП ассоциирован с риском развития ХСН, а пациенты с сердечной недостаточностью имели более высокий риск случайного перелома, обусловленного ускоренным метаболизмом костной ткани. Вышесказанное позволяет рассматривать пациентов с ХСН как группу повышенного риска возникновения ОП и связанных с ним переломов, а нарушение минерального обмена — в качестве возможного дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска. В перспективе требуется более детальное изучение механизмов сочетания ХСН и ОП в виде проведения рандомизированных многоцентровых исследований, что позволит определить направления усовершенствования организации медицинской помощи этой категории пациентов.

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

Литература/References

1. Belaya ZE, Belova KYu, Biryukova EV, et al. Federal clinical guidelines for diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporosis and Bone Diseases. 2021;24(2):4-47. (In Russ.) Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. Остеопороз и остеопатии. 2021;24(2):4-47. doi:10.14341/osteo1293.
2. James SL, Lucchesi LR, Bisignano C, et al. The global burden of falls: global, regional and national estimates of morbidity and mortality from the Global Burden of Disease Study 2017. *Inj Prev*. 2020; 26(suppl 1):i3-i11. doi:10.1136/injuryprev-2019-043286.
3. Fazullina ON, Korbut AI, Dashkin MV, et al. Risk factors for decreased bone mineral density in men with type 2 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2020;23(5):424-33. (In Russ.) Фазулина О.Н., Корбут А.И., Дашкин М.В. и др. Факторы риска снижения минеральной плотности костной ткани у мужчин с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2020;23(5):424-33. doi:10.14341/DM12383.7.
4. Lopatin YuM, Nedogoda SV, Arkhipov MV, et al. Pharmacoepidemiological analysis of routine management of heart failure patients in the Russian Federation. Part I. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4368. (In Russ.) Лопатин Ю.М., Недогода С.В., Архипов М.В. и др. Фармакоэпидемиологический анализ рутинной практики ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации. Часть I. Российский кардиологический журнал. 2021;26(4):4368. doi:10.15829/1560-4071-2021-4368.
5. 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. *Kardiologia*. 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.
6. Kievit RF, Gohar A, Hoes AW, et al. Queen of Hearts and RECONNECT consortium. Efficient selective screening for heart failure in elderly men and women from the community: a diagnostic individual participant data meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018;25:437-46. doi:10.1177/2047487317749897.
7. Skripnikova IA, Yeralieva EK, Drapkina OM. Heart failure and osteoporosis: common pathogenetic components. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(6):3233. (In Russ.) Скрипникова И.А., Яралиева Э.К., Драпкина О.М. Хроническая сердечная недостаточность и остеопороз: общие патогенетические звенья. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(6):3233. doi:10.15829/1728-8800-2022-3233.
8. 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.
9. 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. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352-80. doi:10.1002/ehjhf.2115.
10. Katano S, Yano T, Tsukada T, et al. Clinical determinants and prognostic impact of osteoporosis in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2020;41(2):3418. doi:10.1093/ehjci/ehaa946.3418.
11. Chen H, Ye R, Guo X. Lack of causal association between heart failure and osteoporosis: a Mendelian randomization study. *BMC Med Genomics*. 2022;15:232. doi:10.1186/s12920-022-01385-8.
12. Gu Z, Yuanyuan Y, Lingyu Z, et al. Assessment of the risk of incident heart failure in patients with osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of eligible cohort studies. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(11):934-41. doi:10.20452/pamw.15598.
13. Steinmann E, Brunner-La Rocca HP, Maeder MT, et al. Is the clinical presentation of chronic heart failure different in elderly versus younger patients and those with preserved versus reduced ejection fraction? *Eur J Intern Med*. 2018;57:61-9. doi:10.1016/j.ejim.2018.06.005.
14. Liu XP, Jian XY, Liang DL, et al. The association between heart failure and risk of fractures: Pool analysis comprising 260,410 participants. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:977082. doi:10.3389/fcvm.2022.977082.
15. Rao MP, Vinereanu D, Wojdyla DM, et al. Apixaban for Reduction in Stroke Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Investigators. Clinical Outcomes and History of Fall in Patients with Atrial Fibrillation Treated with Oral Anticoagulation: Insights From the ARISTOTLE Trial. *Am J Med*. 2018;131(3):269-75.e2. doi:10.1016/j.amjmed.2017.10.036.
16. Bowling CB, Sloane R, Pieper C, et al. Association of Sustained Blood Pressure Control with Multimorbidity Progression Among Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(9):2059-66. doi:10.1111/jgs.16558.
17. Cosman F, Peterson LR, Towler DA, et al. Cardiovascular Safety of Abaloparatide in Postmenopausal Women With Osteoporosis: Analysis From the ACTIVE Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(11):3384-95. doi:10.1210/clinem/dgaa450.
18. Lv F, Cai X, Yang W, et al. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta-analysis. *Bone*. 2020;130:115121. doi:10.1016/j.bone.2019.115121.
19. Fujiki S, Kashimura T, Okura Y, et al. Incidence and Risk Factors of Future Need for Long-Term Care Insurance in Japanese Elderly Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ J*. 2021;86(1):158-65. doi:10.1253/circj.CJ-21-0580.
20. Zhou T, Liu P, Dhruva SS, et al. Assessment of Hypothetical Out-of-Pocket Costs of Guideline-Recommended Medications for the Treatment of Older Adults With Multiple Chronic Conditions, 2009 and 2019. *JAMA Intern Med*. 2022;182(2):185-95. doi:10.1001/jamainternmed.2021.7457.
21. Chizhov PA, Ivanova Yul, Medvedeva TV, et al. Osteoporosis of the spine and chronic heart failure. *International research journal*. 2016;10(52):106-9. (In Russ.) Чижов П.А., Иванова Ю.И., Медведева Т.В. и др. Остеопороз позвоночника и хроническая сердечная недостаточность. Международный научно-исследовательский журнал. 2016;10(52):106-9. doi:10.18454/IRJ.2016.52.059.
22. Stöhr R, Brandenburg VM, Heine GH, et al. Limited role for fibroblast growth factor 23 in assessing prognosis in heart failure patients: data from the TIME-CHF trial. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:701-9. doi:10.1002/ehjhf.1749.
23. Larina VN, Bart BYa, Karpenko DG, et al. Polymorbidity and its association with the unfavorable course of chronic heart failure in outpatients aged 60 years and older. *Kardiologia*. 2019;59(12S):25-36. (In Russ.) Ларина В.Н., Барт Б.Я., Карпенко Д.Г. и др. Полиморбидность и ее связь с неблагоприятным течением хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных в возрасте 60 лет и старше. Кардиология. 2019;59(12S):25-36. doi:10.18087/cardio.n431.
24. Lewiecki EM, Ortendahl JD, Vanderpuye-Ortle J, et al. Healthcare policy changes in osteoporosis can improve outcomes and reduce costs in the United States. *JBMR Plus*. 2019;3(9):e10192. doi:10.1002/jbm4.10192.
25. van der Burgh AC, de Keyser CE, Zillikens MC, et al. The Effects of Osteoporotic and Non-osteoporotic Medications on Fracture Risk and Bone Mineral Density. *Drugs*. 2021;81(16):1831-58. doi:10.1007/s40265-021-01625-8.

Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ наблюдательных исследований

Миронова С. В., Козиолова Н. А., Улыбина Е. В.

Цель. Сравнить влияние инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) на риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с использованием различных баз данных.

Материал и методы. Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями "Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов" (PRISMA). В анализ включались исследования, в которых проводилось сравнение риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа в зависимости от выбора ПССП при наличии группы пациентов, получающих терапию инсулином. Критериями включения исследований в метаанализ были длительность лечения не менее двух лет с общим количеством включенных больных не <1 тыс. В анализ не были включены исследования, в которых сравнивались виды и режимы инсулинотерапии без группы контроля (применение сахароснижающих препаратов), в которые включались больные с острыми осложнениями СД 2 типа и нестабильными состояниями, связанными с коморбидной патологией, в которых не сообщалось о клинических исходах, которые были опубликованы только в виде аннотации. Поиск по ключевым словам проводился в августе 2022г с использованием нескольких баз данных: PubMed, Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований (CENTRAL) в Кокрановской библиотеке, Научная электронная библиотека Elibrary с использованием ключевых слов: heart failure development (развитие сердечной недостаточности), 2 type diabetes mellitus (сахарный диабет 2 типа), insulin (инсулин).

Результаты. Из 1085 публикаций, найденных в ходе поиска, 5 ретроспективных наблюдательных когортных клинических исследований, включающих в общей сложности 179777 пациентов со средней длительностью лечения 67,2 мес., соответствовали всем критериям и были включены в анализ. Статистический анализ величины относительного риска (RR) развития ХСН у больных СД 2 типа, получающих инсулинотерапию, среди пяти исследований, включенных в метаанализ, выявил увеличение RR во всех исследованиях с общим RR при использовании модели фиксированных эффектов — 2,598 (95% доверительный интервал (ДИ) 2,346-2,878; $p < 0,001$), при использовании модели случайных эффектов — 2,382 (95% ДИ 1,565-3,626; $p < 0,001$). При проверке статистической неоднородности исследований выявлена неоднородность высокой степени: $I^2 = 93,8\%$, что учитывалось при интерпретации данных.

Заключение. Результаты проведенного метаанализа 5 ретроспективных наблюдательных исследований с включением 179777 больных СД 2 типа со средней продолжительностью лечения 67,2 мес. показали, что инсулинотерапия (без включения инсулинов гларгин и дегludeк) в сравнении с ПССП (без включения ингибиторов натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа и агонистов

глюкагоноподобного пептида 1 типа) статистически значимо увеличивала RR развития ХСН с использованием модели фиксированных эффектов в 2,6 раза, при использовании модели случайных эффектов — в 2,4 раза ($p < 0,001$ для обоих).

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инсулинотерапия, риск хронической сердечной недостаточности.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия.

Миронова С. В. — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0002-1788-4282, Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Улыбина Е. В. — ординатор кафедры пропедевтики внутренних болезней № 2, ORCID: 0000-0001-5480-2736.

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

аГПП-1 — агонисты глюкагоноподобного пептида 1 типа, ДИ — доверительный интервал, иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ИМ — инфаркт миокарда, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа, ПССП — пероральные сахароснижающие препараты, РКИ — рандомизированные клинические исследования, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Рукопись получена 19.02.2023

Рецензия получена 08.03.2023

Принята к публикации 09.03.2023



Для цитирования: Миронова С. В., Козиолова Н. А., Улыбина Е. В. Риск развития хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа, получающих терапию инсулином: метаанализ наблюдательных исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5375. doi:10.15829/1560-4071-2023-5375. EDN YROWJM

Risk of heart failure in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy: a meta-analysis of observational studies

Mironova S. V., Koziołova N. A., Ulybina E. V.

Aim. To compare the effect of insulin therapy and oral hypoglycemic agents (OHAs) on the risk of heart failure (HF) in patients with type 2 diabetes (T2D) using different databases.

Material and methods. The systematic review and meta-analysis were carried out in accordance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The analysis included studies that compared the risk of HF in T2D patients, depending on the OHA therapy in the presence of a group of patients receiving insulin therapy. The inclusion criteria were a duration of treatment of at least two years with at least 1000 included patients. The

analysis did not include studies that compared the types and regimens of insulin therapy without a control group (antidiabetic drugs), which included patients with acute complications of type 2 diabetes and unstable conditions associated with comorbidities, in which no clinical outcomes were reported. Search was conducted in August 2022 using several databases (PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) at the Cochrane Library, Elibrary) using the following keywords: heart failure development, 2 type diabetes mellitus, insulin.

Results. Of the 1085 publications found in the search, 5 retrospective observational cohort clinical trials, including a total of 179777 patients with

a mean duration of treatment of 67,2 months, met all criteria and were included in the analysis. Statistical analysis of the relative risk (RR) of HF in T2D patients receiving insulin therapy revealed a RR increase in all studies with a total RR using fixed effects model of 2,598 (95% confidence interval (CI), 2,346-2,878; $p < 0,001$), while using the random effects model — 2,382 (95% CI, 1,565-3,626; $p < 0,001$). When checking the statistical heterogeneity of the studies, a high heterogeneity was revealed ($I^2=93,8\%$).

Conclusion. Meta-analysis of 5 retrospective observational studies including 179777 patients with T2D with a mean duration of treatment of 67,2 months showed that insulin therapy (without insulin glargine and degludec) in comparison with OHAs (without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide type 1 receptor agonists) significantly increased the RR for HF using a fixed effects model by 2,6 times, while using the random effects model — by 2,4 times ($p < 0,001$ for both).

Keywords: type 2 diabetes, insulin therapy, heart failure risk.

Relationships and Activities: none.

E. A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia.

Mironova S. V. ORCID: 0000-0002-1788-4282, Koziolova N. A.* ORCID: 0000-0001-7003-5186, Ulybina E. V. ORCID: 0000-0001-5480-2736.

*Corresponding author:
nakozolova@mail.ru

Received: 19.02.2023 **Revision Received:** 08.03.2023 **Accepted:** 09.03.2023

For citation: Mironova S. V., Koziolova N. A., Ulybina E. V. Risk of heart failure in patients with type 2 diabetes receiving insulin therapy: a meta-analysis of observational studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5375. doi:10.15829/1560-4071-2023-5375. EDN YROWJM

Ключевые моменты

- Метаанализ 5 ретроспективных наблюдательных исследований с включением 179777 больных с сахарным диабетом 2 типа показал, что инсулинотерапия в сравнении с пероральными сахароснижающими препаратами статистически значимо увеличивала относительный риск развития хронической сердечной недостаточности.
- Метаанализ продемонстрировал неоднородность исследований высокой степени, что указывает на необходимость проведения рандомизированных клинических исследований, в которых будет выполнен корректный анализ сравнения современных инсулинов и сахароснижающих препаратов с позиций риска развития хронической сердечной недостаточности.

Несмотря на результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) и ряда метаанализов РКИ и наблюдательных исследований, до сих пор влияние инсулинотерапии на риск развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа не определено.

Так, в субанализе РКИ TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist) оценили влияние СД 2 типа и инсулинотерапии на клинические исходы у больных ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Авторы сравнили 3 группы: пациенты без СД 2 типа; пациенты с СД 2 типа, получающие инсулинотерапию, пациенты с СД 2 типа, использующие пероральные сахароснижающие препараты (ПССП). Риск госпитализации по поводу ХСН у больных СД 2 типа и инсулинотерапией был почти в 2 раза выше (относительный риск (RR) 1,97) по сравнению с пациентами без СД 2 типа, и в 1,6 раза выше (RR 1,65)

Key messages

- Meta-analysis of 5 retrospective observational studies including 179777 patients with type 2 diabetes showed that insulin in comparison with OHAs significantly increased the relative risk of heart failure.
- Meta-analysis demonstrated a high heterogeneity of studies, which indicates the need for randomized clinical trials that will correctly analyze the comparison of modern insulins and hypoglycemic agents from the standpoint of heart failure risk.

по сравнению с больными СД 2 типа, получающими ПССП [1].

С другой стороны, в субанализе 2 РКИ было найдено, что инсулинотерапия, в отличие от индекса массы тела, возраста, артериальной гипертензии, сывороточного креатинина, холестерина липопротеидов высокой плотности, длительности комплекса QRS на электрокардиограмме, инфаркта миокарда (ИМ) или коронарного шунтирования, не определяет риск ХСН у больных СД 2 типа [2]. Уровень контроля глюкозы плазмы крови натощак явился предиктором риска развития ХСН у больных СД 2 типа независимо от выбора сахароснижающей терапии.

В подтверждение этому выводу, в одном из наблюдательных исследований было найдено, что именно тяжелые гипогликемии были взаимосвязаны с увеличением риска госпитализаций, связанных с ХСН, среди больных с СД 2 типа, получающих ПССП в комбинации с инсулином или без него [3].

В Кохрейновском метаанализе РКИ у больных СД 2 типа при наличии такой коморбидной патологии, как хроническая болезнь почек (ХБП), в которых оценивалось влияние любой сахароснижающей терапии на риск развития сердечно-сосудистых событий и ХСН, для всех типов, дозировок и способов введения инсулина при прямых сравнениях были до-

ступны только отдельные исследования, поэтому выводы не могли быть сделаны [4].

Более того, продолжение инсулинотерапии у больных с СД 2 типа при наличии ХСН усугубляет прогноз больных, увеличивая RR общей смерти на 46% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,14-1,88), сердечно-сосудистой смерти — на 62% (95% ДИ: 1,33-1,96), как представлено в метаанализе 15 наблюдательных исследований [5].

Следовательно, изучение влияния инсулинотерапии на риск развития недостаточности кровообращения у больных СД 2 типа является актуальной задачей, определяющей прогноз больных и продолжительность их жизни.

Цель метаанализа: сравнить влияние инсулинотерапии и ПССП на риск развития ХСН у больных СД 2 типа с использованием различных баз данных.

Материал и методы

Систематический обзор и метаанализ выполнены в соответствии с международными рекомендациями "Предпочитаемые элементы отчетности для систематических обзоров и метаанализов" (PRISMA) [6].

В анализ включались исследования, в которых проводилось сравнение риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа в зависимости от выбора сахароснижающей терапии при наличии группы пациентов, получающих терапию инсулином. Наличие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и применение других не сахароснижающих препаратов в качестве сопутствующей терапии разрешалось.

Критериями включения исследований в метаанализ были длительность лечения не менее двух лет с общим количеством включенных больных не <1 тыс.

Для поиска статей использовалась стратегия PICO [7]:

- пациент (Patient) — пациенты старше 18 лет;
- вмешательство (Intervention) — инсулинотерапия СД 2 типа;
- сравнение (Comparison) — лечение СД 2 типа другими ПССП;
- исходы (Outcomes) — заболеваемость ХСН.

В анализ не были включены исследования, в которых сравнивались виды и режимы инсулинотерапии без группы контроля (применение сахароснижающих препаратов), в которые включались больные с острыми осложнениями СД 2 типа и нестабильными состояниями, связанными с коморбидной патологией, в которых не сообщалось о клинических исходах, которые были опубликованы только в виде аннотации.

Включение исследований в метаанализ выполнялся двумя независимыми исследователями (С. В. Миронова, Н. А. Козиолова). При наличии разногласий учитывалось мнение третьего исследователя путем голосования. В метаанализ включались исследования независимо от даты его проведения и использо-

мого языка. Для отбора исследований сначала анализировались их заголовки и тезисы, при соответствии критериям отбора проводился анализ полнотекстовых статей. При исключении статей, не соответствующих критериям отбора, велась регистрация причин несоответствия.

Этот метаанализ был выполнен на ранее проведенных исследованиях и не содержит каких-либо новых исследований с участием людей или животных, проведенных кем-либо из авторов.

Поиск по ключевым словам проводился в августе 2022г с использованием нескольких баз данных: PubMed (<https://www.nlm.nih.gov>); Кокрановский центральный регистр контролируемых исследований (CENTRAL) в Кокрановской библиотеке (<https://www.cochranelibrary.com/central>); Научная электронная библиотека Elibrary (<https://www.elibrary.ru/defaultx.asp>) с использованием ключевых слов: heart failure development (развитие сердечной недостаточности), 2 type diabetes mellitus (сахарный диабет 2 типа), insulin (инсулин).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения MedCalc® statistical software версии 20.113. Непрерывные данные были показаны в виде средневзвешенных различий между группами с 95% ДИ; категориальные данные (частота развития ХСН) — в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (SD) для наблюдательных исследований. Качественные показатели представлены с использованием долей и процентных значений. Значение $P < 0,05$ считалось статистически значимым. Характеристики и риск систематической ошибки для каждого исследования (результаты не показаны) учитывались при рассмотрении эффектов лечения для развития ХСН. Проверка статистической неоднородности исследований осуществлялась с помощью Q-теста на основе χ^2 . Модель случайных эффектов была принята при $P < 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 > 40\%$, модель фиксированных эффектов при $P \geq 0,1$ в тесте χ^2 и $I^2 \leq 40\%$.

Результаты

Из 1085 публикаций, найденных в ходе поиска, 5 ретроспективных наблюдательных когортных клинических исследований, включающих в общей сложности 179777 пациентов со средней длительностью лечения 67,2 мес., соответствовали всем критериям и были включены в анализ (рис. 1) [8-12].

Причины исключения из исследования приведены на рисунке 1.

Обзор исследований, включенных в анализ, представлен ниже (рис. 2).

Nichols GA, et al. (2005) оценили риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа в зависимости от варианта сахароснижающей терапии. В исследование были включены больные из регистра по СД Kaiser

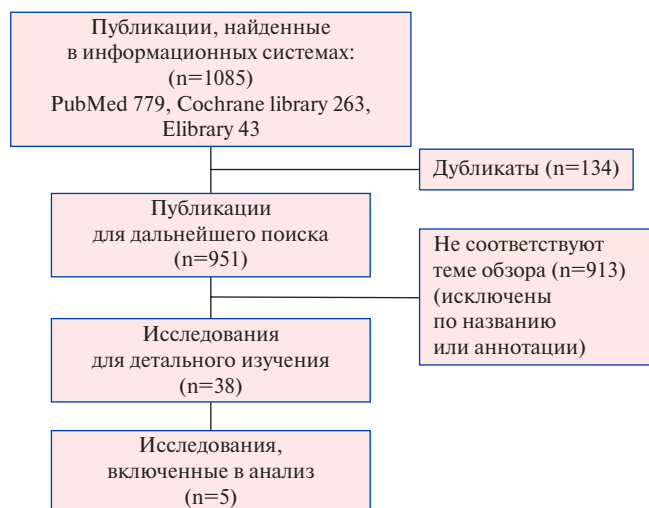


Рис. 1. Дизайн исследования PRISMA для данного исследования.

Permanente Northwest (KPNW) без предшествующей ХСН (n=8063). Исследователями проанализирован период с 01 января 1998г до 31 декабря 2002г [8]. Рассчитана частота ХСН у пациентов, получающих различные схемы лечения, с поправкой на возраст, пол, длительность СД 2 типа, наличие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ХБП и уровень гликемического контроля по показателю гликированного гемоглобина. По результатам исследования показатели заболеваемости ХСН были самыми высокими в группах больных, включающих инсулин. При дополнительном назначении инсулина к исходной терапии частота ХСН увеличивалась в 2,33 раза ($p<0,0001$) по сравнению с добавлением препаратов сульфонилмочевины и в 2,66 раза ($p<0,0001$) — по сравнению с добавлением метформина.

Rajagopalan R, et al. (2004) провели ретроспективное наблюдательное исследование с целью оценки риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, получающих лечение пиоглитазоном и инсулином [9]. В исследование были включены пациенты из базы данных PharMetrics Patient-Centric (n=3336) без ХСН в анамнезе, которые начали лечение в период с января 1999г по декабрь 2001г. В выборку были включены пациенты, для которых имелись данные ≥ 12 мес. до начала лечения и ≥ 3 мес. последующего наблюдения. Группы пациентов в исследовании были сопоставимы по количеству включенных больных в соотношении 1:1. Средний возраст пациентов составил $51,2 \pm 0,2$ года; 50,9% мужчин, 49,1% женщин. Общий показатель заболеваемости ХСН был значительно ниже в группе больных, получающих пиоглитазон, по сравнению с группой пациентов, получающих инсулинотерапию (2,0% vs 4,0%, соответственно; $p<0,001$).

Nichols GA, et al., 2005

Rajagopalan R, et al., 2004

Karter AJ, et al., 2005

Koro CE, et al., 2005

Ou HT, et al., 2016

Всего (фиксированные эффекты)

Всего (случайные эффекты)

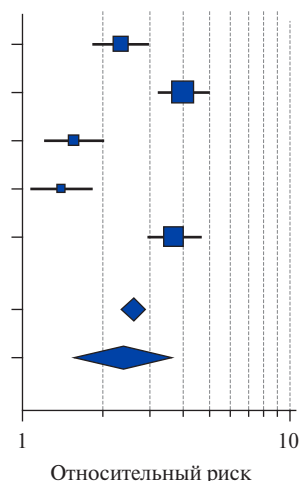


Рис. 2. Диаграмма изменения RR развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, получающих терапию инсулином (n=5).

Karter AJ, et al. (2005) провели ретроспективное наблюдательное когортное исследование в которое были включены пациенты с СД 2 типа из регистра Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry, получающие сахароснижающую терапию (n=23440). Был проанализирован период с октября 1999г по ноябрь 2001г. Исследователи оценили риск развития ХСН в зависимости от сахароснижающей терапии. Пациенты, получающие лечение препаратами сульфонилмочевины, были представлены в качестве контрольной группы. Пиоглитазон был исходной терапией у 15,2% пациентов, у 25,3% — препараты сульфонилмочевины, у 50,9% — метформин, у 8,6% — инсулин. Лечение СД 2 типа в исследовании применялось как в монотерапии, так и в комбинации. После поправки на демографические, поведенческие и клинические факторы, исследователями получены следующие данные: заболеваемость ХСН была значительно выше среди тех, у кого исходная терапия включала инсулин (RR 1,56; 95% ДИ: 1,00-2,45), и ниже среди тех, у кого исходная терапия была начата с применения метформина (RR 0,70; 95% ДИ: 0,49-0,99). Среди пациентов, начавших прием пиоглитазона, статистически значимого RR развития ХСН не зарегистрировано (RR 1,28; 95% ДИ: 0,85-1,92) [10].

Исследование Koro CE, et al. (2005) проводилось на основе данных U.K.-based General Practice Research Database (GPRD) [11]. В период с 1987 по 2001гг было выявлено 21888 пациентов с СД 2 типа. В этой когорте был зарегистрирован 1301 случай ХСН. Расчеты RR развития ХСН в зависимости от сахароснижающей терапии были выполнены с учетом длительности СД 2 типа и сопутствующих заболеваний. По результатам работы RR ХСН на фоне терапии инсулином был выше в 1,5 раза по сравнению с отсутствием

Таблица 1

Характеристики исследований, включенных в метаанализ (n=5)

№	Исследование	Год исследования	Количество пациентов	Период наблюдения (мес.)	Конечные точки	Препарат сравнения	RR развития ХСН
1	Nichols GA, et al., 2005 [8]	01.1998 — 12.2002	8063	60	заболеваемость ХСН	ПСМ	2,33
2	Rajagopalan R, et al., 2004 [9]	01.1999 — 12.2001	3336	36	заболеваемость ХСН	пиоглитазон	4,00
3	Karter AJ, et al., 2005 [10]	10.1999 — 11.2001	23440	24	заболеваемость ХСН	ПСМ	1,56
4	Koro CE, et al., 2005 [11]	1987 — 2001	21888	168	заболеваемость ХСН	ПСМ	1,38
5	Ou HT, et al., 2016 [12]	2009 — 2013	123050	48	заболеваемость ХСН	идПП-4	3,73

Сокращения: идПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы-4, ПСМ — производные сульфонилмочевины, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, RR — относительный риск.

Таблица 2

Результаты метаанализа с расчетом RR развития ХСН с использованием модели фиксированных и случайных эффектов (n=5)

Исследование	RR	95% ДИ	Z	P	Вес (%)
Nichols GA, et al., 2005	2,330	1,847-2,939			20,03
Rajagopalan R, et al., 2004	4,000	3,230-4,954			20,22
Karter AJ, et al., 2005	1,560	1,214-2,004			19,83
Koro CE, et al., 2005	1,400	1,084-1,808			19,77
Ou HT, et al., 2016	3,700	2,967-4,614			20,15
Всего (фиксированные эффекты)	2,598	2,346-2,878	18,310	<0,001	100,00
Всего (случайные эффекты)	2,382	1,565-3,626	4,049	<0,001	100

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RR — относительный риск.

сахароснижающей терапии (RR 1,52; 95% ДИ: 1,06-2,17); и в 1,4 раза — по сравнению с терапией препаратами сульфонилмочевины и их комбинацией с метформином (RR 1,38; 95% ДИ: 1,13-1,69).

Ou HT, et al. (2016) оценили риски развития ССЗ, в т.ч. ХСН, связанные с применением ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) и других противодиабетических препаратов у пациентов с СД 2 типа [12]. Пациенты были включены в исследование из Тайваньской национальной исследовательской базы данных медицинского страхования. Всего в 2009-2010гг было зарегистрировано 123050 пациентов с СД 2 типа, которым впервые назначили противодиабетические препараты. Наблюдение проводилось до 2013г. Исходы включали следующие сердечно-сосудистые события: госпитализации по поводу ишемического инсульта, ИМ; развитие ХСН и гипогликемий. При расчетах была произведена поправка на демографические данные пациентов, сопутствующие заболевания, диабетические осложнения и сопутствующую лекарственную терапию. По результатам исследования у пациентов с СД 2 типа, получавших терапию инсулином, RR развития ХСН был выше в 3,73 раза (RR 3,73, 95% ДИ: 3,35-4,14) по сравнению с пациентами, принимающими идПП-4.

Исходные характеристики ретроспективных наблюдательных исследований, включенных в метаанализ, отличались по сахароснижающей терапии в группах сравнения (табл. 1). Препаратами сравне-

Таблица 3

Оценка статистической неоднородности исследований, включенных в метаанализ (n=5)

Q	64,7028
Уровень значимости	P<0,0001
I ² (несогласованность)	93,82%
95% ДИ для I ²	88,45-96,69

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

ния в трех исследованиях были препараты сульфонилмочевины, в одном исследовании — пиоглитазон, в одном исследовании — идПП-4. Самый длинный период лечения составил 168 мес., самый короткий — 24 мес. У большинства больных (67-100%) во включенных исследованиях были сопутствующие ССЗ.

Статистический анализ величины RR развития ХСН у больных СД 2 типа, получающих инсулинотерапию, среди пяти исследований, включенных в метаанализ, выявил увеличение RR во всех исследованиях с общим RR при использовании модели фиксированных эффектов — 2,598 (95% ДИ: 2,346-2,878; p<0,001), при использовании модели случайных эффектов — 2,382 (95% ДИ: 1,565-3,626; p<0,001) (табл. 2).

При проверке статистической неоднородности исследований выявлена неоднородность высокой степени: I²=93,8%, что следует учитывать при интерпретации данных (табл. 3).

Обсуждение

Известно, что пациенты с СД 2 типа имеют двукратный риск развития ХСН, как с сохраненной, так и низкой фракцией выброса левого желудочка [13]. Помимо структурных и функциональных изменений, которые характеризуют диабетическую кардиомиопатию, существуют сложные и взаимосвязанные патофизиологические механизмы, которые запускают процесс формирования ХСН.

Несмотря на успех многих широко используемых сахароснижающих препаратов для контроля гипергликемии при СД 2 типа, высокая распространенность ХСН сохраняется [14]. Таким образом, это повышает вероятность того, что дополнительные факторы, помимо гликемии, такие как применение сахароснижающих препаратов, могут способствовать повышению риска ХСН при СД 2 типа. Так, среди сахароснижающих препаратов метформин, ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) и некоторые агонисты глюкагонподобного пептида 1 типа (аГПП-1) могут снижать риск госпитализаций, связанных с ХСН, некоторые иДПП-4 проявляют в этом отношении нейтральность, другие, такие как препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, инсулин, некоторые аГПП-1 и иДПП-4 могут усугубить или увеличить риск развития ХСН.

Результаты нашего метаанализа, а также все исследования, включенные в него, подтвердили высокий риск развития ХСН у пациентов с СД 2 типа, получающих терапию инсулином в сравнении с препаратами сульфонилмочевины, пиоглитазоном, иДПП-4 [15].

Тем не менее в последние годы высказываются предположения о том, что риск развития ХСН у больных с СД 2 типа может отличаться от вида используемого инсулина.

Так, в шестилетнем РКИ ORIGIN (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention) терапия инсулином гларгином по сравнению со стандартной терапией, рекомендуемой региональными алгоритмами, не оказала статистически значимого положительного или отрицательного влияния на риск госпитализаций, связанных с ХСН (RR 0,90; 95% ДИ: 0,77-1,05; P=0,16) [16]. Значительными ограничениями этого РКИ для подтверждения безопасности инсулина гларгина в плане риска развития ХСН стали следующие: среди 12537 больных, включенных в РКИ, 11,7% пациентов было рандомизировано без СД 2 типа с нарушением толерантности к глюкозе, у которых применение инсулина не рекомендуется; у 58,9% больных инсулин использовался как дополнительная терапия, а 47% из них уже принимали метформин, как известно, обладающий кардиопротективными эффектами; длительность СД 2 типа у больных в РКИ была кратковременной — $5,5 \pm 6,1$

лет, что предопределяет менее тяжелое течение СД 2 типа; применение инсулина гларгина по сравнению со стандартной терапией увеличивало RR увеличения веса и развития тяжелых гипогликемий на 69% ($p < 0,001$), что может быть причиной развития неблагоприятных эффектов.

В другом международном РКИ DEVOTE (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) сравнивалась кардиоваскулярная эффективность и безопасность двух видов базального инсулина: инсулин гларгин U100 и инсулин деглюдек у 7637 больных СД 2 типа, среди которых у 85,2% больных были ССЗ или ХБП. Длительность СД 2 типа составила 16,4 года [17]. Инсулин деглюдек проявил сопоставимую с инсулином гларгином нейтральную кардиоваскулярную безопасность в плане влияния на первичную конечную точку (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт), меньшую частоту тяжелых гипогликемий. В субанализе РКИ DEVOTE не было выявлено существенной разницы в RR связанных с ХСН госпитализаций между использованием инсулина гларгин и инсулина деглюдек (RR 0,88; 95% ДИ: 0,72-1,08, $p=0,227$). Риск госпитализаций, связанных с ХСН, значительно увеличивался после эпизода тяжелой гипогликемии (RR 2,2) и в течение недели после него (RR 11,1) [18].

Еще в одном метаанализе 3 РКИ была сделана попытка определить риск развития ХСН у больных СД 2 типа и предиабетом при использовании инсулинотерапии [19]. В метаанализ было включено 7649 больных, получающих инсулин, и 8322 пациента, получающих ПССП. Средняя продолжительность СД 2 типа была кратковременной, не более 6,2 лет. Авторы показали, что инсулинотерапия в сравнении с ПССП снижает RR развития ХСН на 13% (95% ДИ: 0,75-0,99), а в подгруппе больных с ССЗ не влияет на него (RR 0,69; 95% ДИ: 0,34-1,40). Значительным ограничением этого метаанализа явилась высокая неоднородность когорт больных во включенных РКИ. В РКИ DIGAMI-2 (Diabetes mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) были включены больные СД 2 типа в острый период ИМ, некоторые из которых были переведены на инсулинотерапию в период госпитализации. В РКИ UKPDS (UK Prospective Diabetes Study 33) были включены больные с вновь выявленным СД 2 типа без ССЗ. В РКИ ORIGIN, как было описано выше, каждый десятый больной был включен не с СД 2 типа, а с нарушением толерантности к глюкозе или гипергликемией натощак. Поэтому полученные в метаанализе РКИ данные имеют низкий доказательный уровень.

Разнородность больных с СД 2 типа, связанная с длительностью заболевания, наличием или отсутствием микрососудистых осложнений, атеросклеро-

тических ССЗ, коморбидной патологии, такой как ХБП, исходной терапией до назначения инсулинотерапии, видом инсулина, контролем углеводного обмена, предопределяет трудности выполнения высокого качества метаанализов выполненных РКИ и наблюдательных исследований. Соответственно, имеющиеся данные проведенных исследований следует интерпретировать с осторожностью, поскольку даже в относительно согласованных когортах, вероятно, существует высокая степень систематической ошибки отбора при распределении пациентов. Представляется целесообразным проведение большого РКИ для определения влияния терапии современными инсулинами у пациентов с СД 2 типа высокого и очень высокого риска на частоту развития ХСН с использованием строгих критериев включения и исключения.

Ограничения исследования. Ограничениями нашего метаанализа явились следующие: для отбора максимально однородной группы больных с СД 2 типа согласно критериям включения мы не смогли включить в метаанализ РКИ и, соответственно, не оценивалось лечение современными инсулинами; в мета-

анализ включались больные СД 2 типа, как с ССЗ, так и без них, при этом известно, что RR ХСН в этих когортах значительно отличается; в метаанализ из-за отсутствия данных не вошли сравнительные исследования современных инсулинов с иНГЛТ-2 и аГПП-1 в плане риска развития ХСН.

Заключение

Результаты проведенного метаанализа 5 ретроспективных наблюдательных исследований с включением 179777 больных СД 2 типа со средней продолжительностью лечения 67,2 мес. показали, что инсулинотерапия (без включения инсулинов гларгин и деглюдек) в сравнении с ПССП (без включения иНГЛТ-2 и аГПП-1) статистически значимо увеличивала RR развития ХСН с использованием модели фиксированных эффектов в 2,6 раза, при использовании модели случайных эффектов — в 2,4 раза ($p < 0,001$ для обоих).

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

Литература/References

- Huynh T, Harty BJ, Claggett B, et al. Comparison of Outcomes in Patients With Diabetes Mellitus Treated With Versus Without Insulin + Heart Failure With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction (from the TOPCAT Study). *Am J Cardiol*. 2019;123(4):611-7. doi:10.1016/j.amjcard.2018.11.022.
- Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care*. 2019;42(12):2298-306. doi:10.2337/dc19-0587.
- Lee YB, Bae YJ, Kim H, et al. Severe hypoglycemia and risk of hospitalization for heart failure in adults with diabetes treated with oral medications with or without insulin: A population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;192:110083. doi:10.1016/j.diabres.2022.110083.
- Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD011798. doi:10.1002/14651858.CD011798.pub2.
- Liu J, Hu X. Impact of insulin therapy on outcomes of diabetic patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2022;19(3):14791641221093175. doi:10.1177/14791641221093175.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
- Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Arch Dis Child*. 2005;90(8):837-40. doi:10.1136/adc.2005.071761.
- Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, et al. The incidence of congestive heart failure associated with antidiabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005;21(1):51-7. doi:10.1002/dmrr.480.
- Rajagopalan R, Rosenson RS, Fernandes AW, et al. Association between congestive heart failure and hospitalization in patients with type 2 diabetes mellitus receiving treatment with insulin or pioglitazone: a retrospective data analysis. *Clin Ther*. 2004;26(9):1400-10. doi:10.1016/j.clinthera.2004.09.016.
- Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, et al. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. *Diabet Med*. 2005;22(8):986-93. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01704.x.
- Koro CE, Bowlin SJ, Weiss SR. Antidiabetic therapy and the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: an independent effect or confounding by indication. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(10):697-703. doi:10.1002/pds.1069.
- Ou HT, Chang KC, Li CY, Wu JS. Risks of cardiovascular diseases associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and other antidiabetic drugs in patients with type 2 diabetes: a nation-wide longitudinal study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15:41. doi:10.1186/s12933-016-0350-4.
- 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):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res*. 2019;124(1):121-41. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.311371.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ*. 2016;354:i3477. doi:10.1136/bmj.i3477.
- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319-28. doi:10.1056/NEJMoa1203858.
- Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(8):723-32. doi:10.1056/NEJMoa1615692.
- Pratley RE, Husain M, Lingvay I, et al. DEVOTE Study Group. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):156. doi:10.1186/s12933-019-0960-8.
- Li J, Tong Y, Zhang Y, et al. Effects on All-cause Mortality and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes by Comparing Insulin With Oral Hypoglycemic Agent Therapy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Ther*. 2016;38(2):372-86. doi:10.1016/j.clinthera.2015.12.006.

Клинический случай пациента 24 лет с сердечной недостаточностью после перенесенного миокардита. Результаты квадротерапии

Ларина В. Н.¹, Скиба И. К.¹, Романова Т. А.², Скиба А. С.¹

Введение. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о сохранении высокой распространенности случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) и неблагоприятном прогнозе пациентов, страдающих данной патологией, что создаёт необходимость изменения подхода к лечению. Особенностью ниже представленного клинического случая является молодой возраст пациента и значительный эффект, который был достигнут после применения квадротерапии ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного миокардита.

Краткое описание. Проведено трехлетнее клиническое наблюдение за пациентом с ХСНнФВ ЛЖ. В 2019 г. в возрасте 21 года пациент перенес острый миокардит, диагностированный по данным магнитно-резонансной томографии. Исходом заболевания стал постмиокардитический кардиосклероз, осложнившийся ХСНнФВ ЛЖ. В анамнезе два эпизода декомпенсации ХСН, с последующими госпитализациями в стационар кардиологического профиля. За время лечения была инициирована четырехкомпонентная терапия (ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, бета-адреноблокатор, антагонист минералокортикоидных рецепторов, ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2 типа), на фоне которой отмечена значительная положительная динамика в виде регресса симптомов застоя, уровня натрийуретического пептида с 1956 до 501,4 пг/мл, увеличения ФВ ЛЖ с 33% до 39%. В настоящее время пациент находится в очереди ожидания трансплантации донорского сердца.

Заключение. Клинический случай акцентирует внимание на сложности не только своевременной диагностики миокардита, но и терапии его последствий. Назначение квадротерапии пациенту с ХСН после перенесенного миокардита позволило улучшить клиническое состояние пациента "на пути" к трансплантации донорского сердца, однако данный подход требует подтверждения у большего количества пациентов.

Ключевые слова: постмиокардитический кардиосклероз, сердечная недостаточность, сниженная фракция выброса левого желудочка, медикаментозная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Ларина В. Н.* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-7825-5597, Скиба И. К. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0002-0852-4349, Романова Т. А. — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-2564-6695, Скиба А. С. — ординатор кафедры поликлинической терапии лечебного факультета, ORCID: 0000-0001-8250-4939.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

larinav@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ — бета-адреноблокатор, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ДИ — доверительный интервал, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, КАГ — коронароангиография, КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, МР — митральная регургитация, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХМ — холтеровское мониторирование, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 24.01.2023

Рецензия получена 25.02.2023

Принята к публикации 06.03.2023



Для цитирования: Ларина В. Н., Скиба И. К., Романова Т. А., Скиба А. С. Клинический случай пациента 24 лет с сердечной недостаточностью после перенесенного миокардита. Результаты квадротерапии. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5341. doi:10.15829/1560-4071-2023-5341. EDN CDXYMA

Twenty-four-year-old patient with heart failure after myocarditis. Results of quadruple therapy: a case report

Larina V. N.¹, Skiba I. K.¹, Romanova T. A.², Skiba A. S.¹

Introduction. The data of epidemiological studies indicate maintaining high prevalence of heart failure (HF) and an unfavorable prognosis for such patients, which creates the need to change the treatment approach. A feature of the case presented is the young age of the patient and a significant effect that was achieved with quadruple therapy for HF with reduced ejection fraction (EF) after myocarditis.

Short description. A three-year follow-up of a patient with HFrEF was carried out. In 2019, at the age of 21, the patient had acute myocarditis, diagnosed according to magnetic resonance imaging. The outcome was postmyocarditis cardiosclerosis, complicated by HFrEF. She had two episodes of HF decompensation, followed by hospitalizations in a cardiology hospital. During the treatment, a quadruple therapy was initiated (angiotensin receptor-neprilysin inhibitor, beta-blocker, mineralocorticoid receptor antagonist, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor), against which a significant improve was noted in the form

of decrease in congestion symptoms, natriuretic peptide level from 1956 to 501,4 pg/ml, an increase in LVEF from 33% to 39%. The patient is currently on the waiting list for a donor heart transplant.

Conclusion. The case report focuses on the complexity of not only the timely diagnosis of myocarditis, but also the treatment of its consequences. The appointment of quadruple therapy for a patient with HF after myocarditis has improved the patient's clinical condition before heart transplantation. However, this approach needs to be confirmed in a larger number of patients.

Keywords: postmyocarditis cardiosclerosis, heart failure, reduced left ventricular ejection fraction, drug therapy.

Relationships and Activities: none.

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ²City Clinical Hospital № 13, Moscow, Russia.

Larina V.N.* ORCID: 0000-0001-7825-5597, Skiba I.K. ORCID: 0000-0002-0852-4349, Romanova T.A. ORCID: 0000-0003-2564-6695, Skiba A.S. ORCID: 0000-0001-8250-4939.

*Corresponding author: larinav@mail.ru

Received: 24.01.2023 Revision Received: 25.02.2023 Accepted: 06.03.2023

For citation: Larina V.N., Skiba I.K., Romanova T.A., Skiba A.S. Twenty-four-year-old patient with heart failure after myocarditis. Results of quadruple therapy: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5341. doi:10.15829/1560-4071-2023-5341. EDN CDXYMA

Ключевые моменты

- Квадротерапия хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса позволила достичь эффективного контроля симптомов, улучшить показатель с 33% до 39%, а также снизить уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида с 1956 до 501,4 пг/мл у молодого пациента с постмиокардитическим кардиосклерозом.
- Квадротерапия ХСН может стать "мостом" к трансплантации донорского сердца.

Key messages

- Quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction achieved effective symptom control, improved LVEF from 33% to 39%, and reduced NT-proBNP levels from 1956 to 501,4 pg/ml in a young patient with postmyocarditis cardiosclerosis.
- HF quadruple therapy can become a "bridge" to donor heart transplantation.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является распространенным синдромом, в большинстве случаев обусловленным прогрессированием заболеваний сердечно-сосудистой системы, и характеризуется неблагоприятным прогнозом: медиана дожития среди лиц с I-II функциональным классом (ФК) составляет ~8,4 года при 95% доверительном интервале (ДИ) 7,8-9,1, с III-IV ФК — 3,8 года (95% ДИ: 3,4-4,2) [1].

Современный комплексный подход к терапии пациентов с ХСН и сниженной фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) включает комбинацию препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, из которых предпочтение отдается ангиотензиновым рецепторам и неприлизина ингибиторам (АРНИ) — сакубитрилу/валсартану, а при невозможности назначения АРНИ — ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), в случае ангионевротического отека или кашля в анамнезе — блокаторам рецепторов ангиотензина II (БРА); бета-адреноблокаторов (ББ), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ингибиторов натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) — квадротерапия ХСНнФВ [2-4].

Данные, полученные при исследовании эффективности терапии АРНИ и иНГЛТ2, ББ, АМКР вместо традиционной тройной терапии иАПФ, ББ и АМКР свидетельствуют о значительном преимуществе использования сакубитрила/валсартана над иАПФ или БРА, а также благоприятном действии иНГЛТ2 на течение ХСН и снижение риска леталь-

ного исхода [5]. Кроме того, подтверждена эффективность иНГЛТ2 в сочетании с тройной нейрогормональной блокадой у пациентов с ХСНнФВ ЛЖ, в т.ч. без сопутствующего сахарного диабета 2 типа [6], у пациентов с ХСН и сопутствующей хронической болезнью почек, а также получены данные об улучшении качества жизни и клинического состояния при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии ХСНнФВ ЛЖ [7].

В отечественных рекомендациях по лечению пациентов с ХСН (2020г) препарат валсартан/сакубитрил предлагается назначать в случае неэффективности стандартной терапии иАПФ/БРА+ББ+АМКР у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и сохраняющимися клиническими симптомами с целью снижения частоты госпитализаций вследствие сердечной недостаточности (СН) и риска смерти. Из группы иНГЛТ2 в рекомендации по лечению ХСНнФВ ЛЖ без сопутствующего сахарного диабета 2 типа включен только препарат дапаглифлозин [8].

Ведение пациентов с миокардитами в практике врача-терапевта и кардиолога представляет существенную проблему. Это обусловлено как неоднозначностью мнений научных медицинских сообществ, так и множественными причинами заболевания, несвоевременностью диагностики и отсутствием многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности и безопасности методов терапии. К тому же, новая коронавирусная инфекция обострила актуальность проблемы ведения пациентов с миокардитом, особенно, страдающих множественной сопутствующей патологией [9].

В текущей редакции клинических рекомендаций по лечению миокардитов, осложненных систоличе-

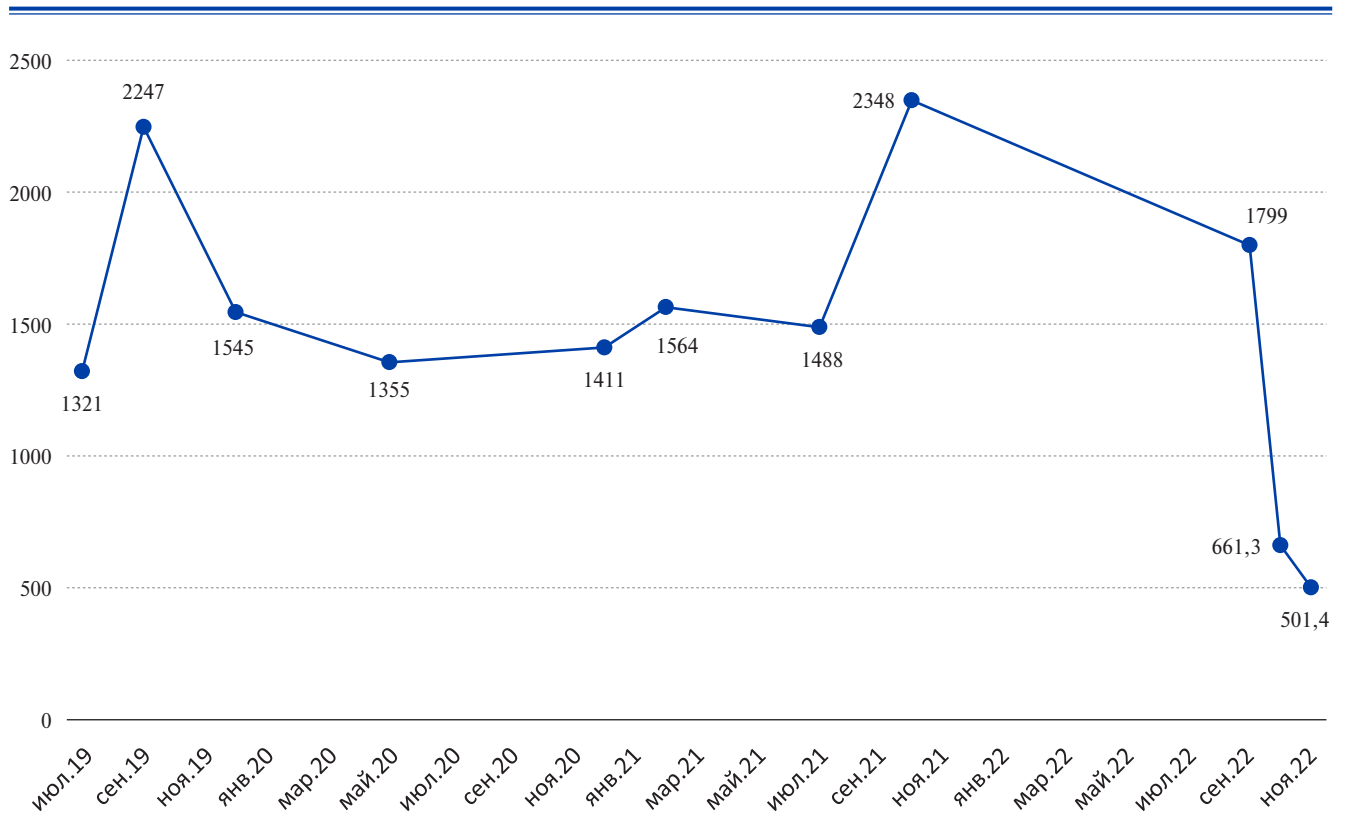


Рис. 1. Динамика NT-proBNP (пг/мл).

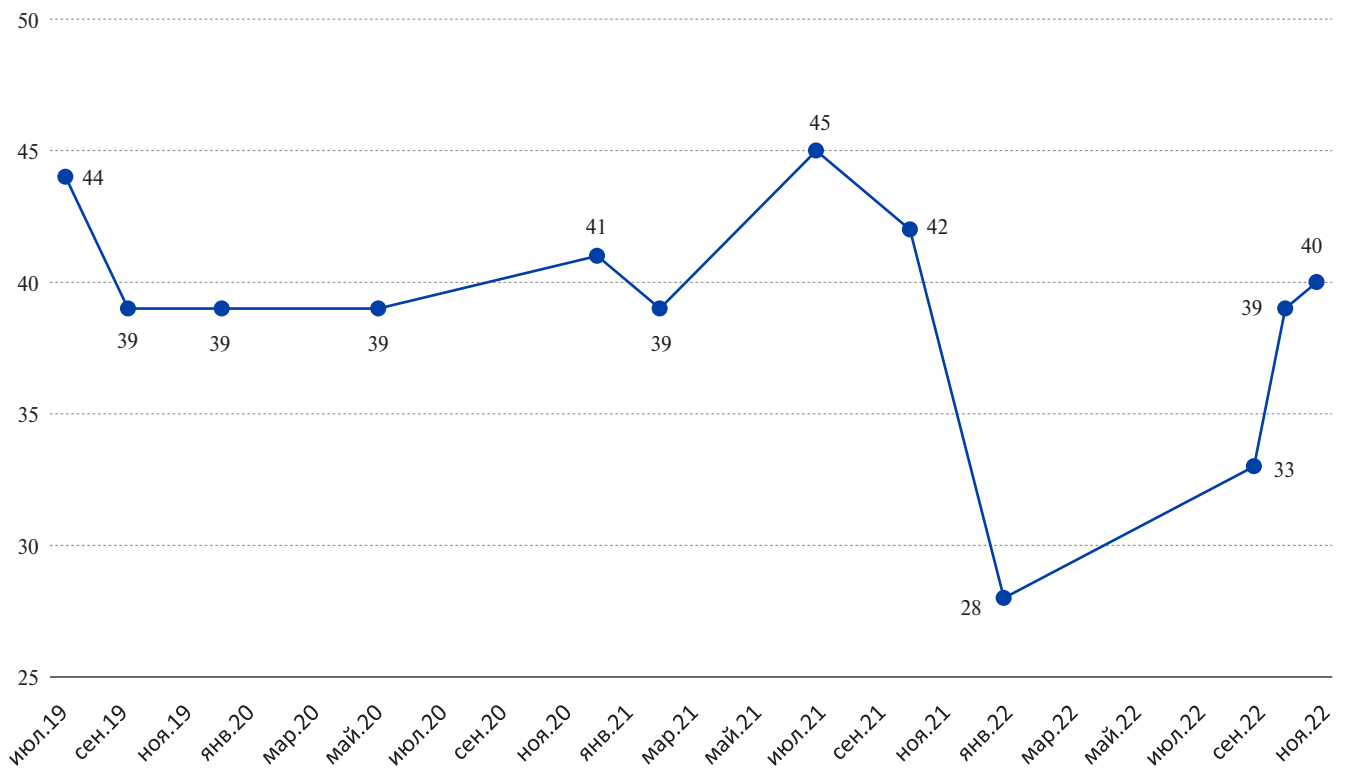


Рис. 2. Динамика ФВ ЛЖ (%).

ской дисфункцией миокарда, предложено рассматривать консервативную терапию и принципы ведения, аналогичные при острой и ХСН [10].

Цель статьи — привлечение внимания врачей кардиологов, терапевтов к клиническим результатам квадротерапии у молодого пациента с симптомами

и признаками СН с постмиокардитическим кардиосклерозом.

Информация о пациенте

Пациент Д., 24 года, масса тела 105 кг, рост 183 см, индекс массы тела 31,4 кг/м² поступил в кардиологическое отделение стационара с жалобами на плохую переносимость физических нагрузок, одышку при ходьбе, быструю утомляемость, отеки нижних конечностей.

Анамнез. Около 5 лет страдает артериальной гипертензией (АГ) с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 160/90 мм рт.ст. Симптоматическая АГ была исключена после комплексного обследования на амбулаторном этапе.

В апреле 2018г пациент проходил плановое обследование перед началом службы в армии. Электрокардиография (ЭКГ): нарушения реполяризации в виде инверсии зубца Т. Рентгенография органов грудной клетки: без патологических изменений. За время службы в 2018–2019гг дважды перенес острый тонзиллит, антибактериальная терапия не проводилась.

В июле 2019г пациент проходил плановое обследование перед приемом на работу. В то же время впервые появились жалобы на одышку при небольшой физической нагрузке. ЭКГ: нарушения реполяризации в виде отрицательных зубцов Т. Эхокардиография (ЭхоКГ): ФВ ЛЖ 44%, конечно-диастолический размер (КДР) 66 мм, конечно-систолический размер (КСР) 60 мм, митральная регургитация (МР) 2 ст. В дальнейшем проводился контроль ЭхоКГ исследования и уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в динамике (рис. 1, 2).

В ноябре 2019г амбулаторно проведено холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, зарегистрирован эпизод желудочковой тахикардии, однако заключение было утеряно, запись ЭКГ не предоставлена.

Пациенту предложено динамическое наблюдение у кардиолога. Назначена терапия иАПФ, ББ, однако пациент не принимал назначенные препараты.

В сентябре 2019г состояние ухудшилось: появились отеки нижних конечностей до уровня средней трети голени, одышка стала более выраженной, снизилась толерантность к физическим нагрузкам. Планово госпитализирован в стационар кардиологического профиля. Проведено обследование: NT-proBNP 2247 пг/мл, магнитно-резонансная картина дилатационной кардиомиопатии с минимально выраженным интрамиокардиальным фиброзом, ХМ ЭКГ — диагностически значимых нарушений не выявлено. Установлен диагноз: "Острый диффузный миокардит". Иницирована терапия ББ, иАПФ, на фоне которой отмечена положительная динамика в виде улучшения симптомов СН, снижения уровня NT-proBNP до 1545 пг/мл.

После выписки из стационара наблюдался у кардиолога по месту жительства. В декабре 2020г перенес

новую коронавирусную инфекцию. В январе 2021г плановая госпитализация для обследования и определения тактики лечения. Выписан с диагнозом: "Постмиокардитический кардиосклероз, синдром дилатационной кардиомиопатии. ХСНнФВ ЛЖ (28%), I стадия, I ФК". Иницирована терапия АМКР, произведена титрация доз ББ и иАПФ. Учитывая прием терапевтической дозы иАПФ, ББ и АМКР, и снижение ФВ по данным ЭхоКГ было выдано направление на консультацию кардиохирурга/кардиолога, однако пациент не воспользовался направлением.

До сентября 2022г пациент принимал назначенную терапию, однако в течение месяца до госпитализации одышка стала беспокоить при привычных физических нагрузках, отеки нижних конечностей усилились, масса тела увеличилась на 15 кг за последние 6 мес. В октябре 2022г госпитализация в плановом порядке для обследования и определения тактики лечения.

При поступлении в стационар состояние средней тяжести. Сознание ясное. Выраженные отеки голени и стоп. Костно-мышечная система без патологических изменений. Частота дыхательных движений: 17/мин. SPO₂: 98%. Аускультативно дыхание в легких везикулярное, хрипы не выслушиваются. Ритм сердца правильный. При аускультации сердца тоны приглушенные, патологический шум не выслушивается. Пульс умеренного наполнения, умеренного напряжения. АД 118/74 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) 65 уд./мин. Живот увеличен за счет подкожно-жировой клетчатки, симметричный. При пальпации мягкий, безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Проведено дообследование:

Тест с 6-минутной ходьбой, от 04.10.2022: 290 м (III ФК по NYHA).

Тест с 6-минутной ходьбой, от 10.10.2022: 380 м (II ФК по NYHA).

На серии ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС 45–51 в 1 мин, нормальное положение электрической оси сердца, PQ 0,14 с, QRS 0,08 с, P_I +, P_{II} +, P_{III} +, сегмент ST не изменен. T_I +, T_{II} ±, T_{III} ±. QT 400 мс. Диффузные изменения миокарда (рис. 3).

ХМ ЭКГ от 07.10.2022: Синусовый ритм, средняя ЧСС 66 в 1 мин. Эпизоды синусовой аритмии, 102 одиночных желудочковых экстрасистолы, один эпизод ускоренного предсердного ритма продолжительностью 3 сек с ЧСС 73 в 1 мин. Диагностически значимых изменений ST-T не выявлено.

Клинический анализ крови: отклонений от нормы нет.

Биохимический анализ крови: мочевины 7 ммоль/л, креатинин 95 мкмоль/л, мочевая кислота 141 мкмоль/л, холестерин 4,24 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности 2,63 ммоль/л, креатинфосфокиназа 292 ЕД/л, креатинфосфокиназа-МВ 18 ЕД/л, NT-proBNP от 04.10.2022 — 1956 пг/мл; NT-proBNP от 10.10.2022 — 661,3 пг/мл.

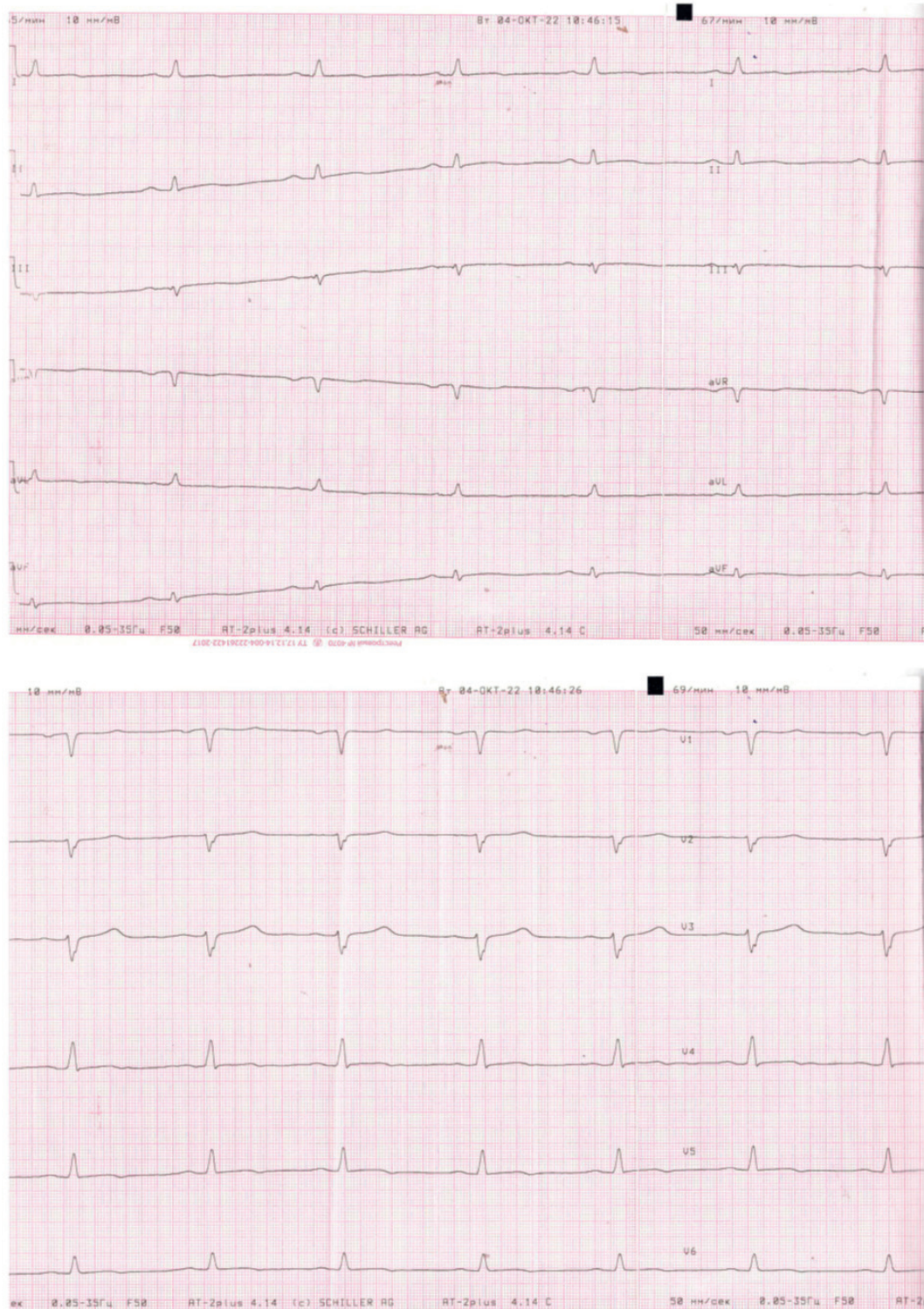


Рис. 3. Электрокардиограмма.

ЭхоКГ от 03.10.2022: КСР 57, КДР 64, ФВ 33%, МР 2 ст.

ЭхоКГ от 10.10.2022: Дилатация ЛЖ. Диффузная гипокинезия стенок ЛЖ. Глобальная систолическая сокра-

тимность миокарда ЛЖ значительно снижена. МР 1 ст., трикуспидальная недостаточность 1 ст., легочная регургитация 0-1 ст. систолическое давление в легочной артерии — 20 мм рт.ст. ФВ ЛЖ 39%, КСР 51 мм, КДР 62 мм.

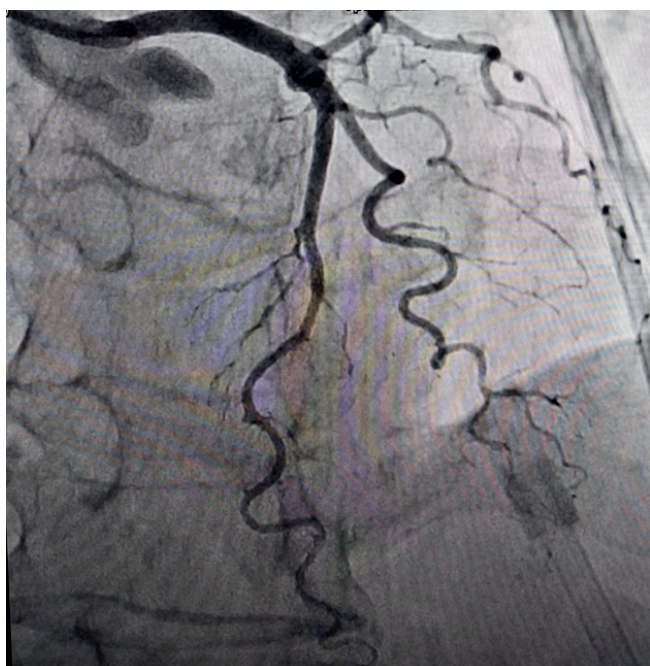


Рис. 4 А. Коронароангиограмма левой коронарной артерии.



Рис. 4 Б. Коронароангиограмма правой коронарной артерии.

С целью исключения ишемической этиологии кардиомиопатии было принято решение о проведении коронароангиографии (КАГ).

КАГ от 08.10.2022: Левый тип кровоснабжения миокарда. Коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов (рис. 4 А и 4 Б).

Хронология ключевых событий заболевания

	Апрель 2018 г.	Июль 2019 г.	Сентябрь 2019 г.	Декабрь 2020 г.	Январь 2021 г.	Сентябрь 2022 г.	Октябрь 2022 г.
Одышка							
ФК NYHA			II		II	III	III → II
Терапия			иАПФ ББ		иАПФ, ББ, АМКР		АРНИ, ББ, АМКР, иНГЛТ-2
NT-proBNP		1321	2247	1545	2348	1799	661
ФВ ЛЖ		44%	39%		28%	33%	33% → 39%
ТШХ, м			400		340	290	290 → 380
+			+		+		+

Сокращения: АБ — антибактериальные препараты, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, АРНИ — ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибитор, ББ — бета-адреноблокатор, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, иНГЛТ-2 — ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association.

Учитывая наличие магнитно-резонансной картины миокардиального фиброза, снижение систолической функции ЛЖ по данным ЭхоКГ, повышенный уровень натрийуретических пептидов, выраженные симптомы СН, отсутствие данных за ишемию миокарда по данным КАГ, наличие АГ в анамнезе, был установлен клинический диагноз: Постмиокардитический кардиосклероз. КАГ от 08.10.2022: коронарные артерии без гемодинамически значимых стенозов. АГ контролируемая. Риск сердечно-сосудистых осложнений 4 (очень высокий). Целевые значения АД <140/90 мм рт.ст. Целевые цифры холестерина липопротеидов низкой плотности <1,4 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (по СКД-ЕП) — 96 мл/мин. ХСНнФВ ЛЖ (39%), IIА стадии, II ФК по NYHA.

Лечение. Валсартан+сакубитрил 102,8 мг + 97,2 мг 2 раза/сут., эплеренон 50 мг 1 раз/сут., торасемид 5 мг 1 раз/сут., карведилол 3,125 мг 2 раза/сут., дапаглифлозин 10 мг 1 раз/сут.

Исход. На фоне медикаментозного лечения было отмечено значительное клиническое улучшение состояния пациента — отеки ног регрессировали до пастозности стоп, возросла толерантность к физическим нагрузкам, достигнуто улучшение ФК по NYHA с III до II. За последние 3 мес. комплексная консервативная терапия молодого пациента с постмиокардитическим кардиосклерозом и ХСН облегчила выраженность симптомов, способствовала увеличению ФВ ЛЖ с 33% до 39%, снижению уровня NT-proBNP с 1956 до 501,4 пг/мл. Хорошая переносимость и профиль безопасности препаратов (по данным предшествующих клинических исследований) дополнительно позволили повысить приверженность пациента терапии. В настоящее время пациент находится в ожидании трансплантации донорского сердца. Таким образом, квадротерапию пациента молодого возраста с ХСН возможно рассматривать в качестве "моста" к проведению успешной трансплантации донорского сердца, однако данный подход требует изучения и подтверждения эффективности у большого количества пациентов.

Обсуждение

Современный подход к терапии пациентов с ХСНнФВ доказал свою эффективность во многих рандомизированных клинических исследованиях. В большинстве крупных исследований по изучению эффективности терапии принимали участие пациенты старшего возраста. В исследовании PARADIGM-HF средний возраст участников составил 63,8 лет [11], EMPEROR-Reduced — 67,2 года [12], EMPEROR-Preserved — 71,8 лет [13]. Нами было сделано предположение, что подход в виде квадротерапии может быть эффективен и у лиц молодого возраста, имеющих симптомы и признаки ХСН после

перенесенного миокардита. Тем более, что в текущей редакции клинических рекомендаций по лечению миокардитов представлены указания по терапии стабильной недостаточности кровообращения после перенесенного миокардита: с целью уменьшения риска прогрессирования заболевания рекомендован постоянный прием иАПФ, БРА, БРА/АРНИ, ББ, ивабрадина (в случае непереносимости ББ) и АМКР [10].

На фоне лечения мы наблюдали снижение ФК ХСН, уровня NT-proBNP и увеличение ФВ ЛЖ, что тесно ассоциировалось с улучшением клинического состояния пациента.

В единичных работах появляются данные, свидетельствующие о возможном применении сакубитрила/валсартана и дапаглифлозина в составе комплексной терапии у пациентов с миокардитом за счёт выявленных противовоспалительных свойств, стабилизации кальциево-гломерулярной обратной связи, уменьшения активности симпатoadренальной системы, что требует дальнейшего изучения [14, 15].

На текущий момент единственным радикальным методом лечения ХСН, возникшей после перенесенного миокардита, является трансплантация донорского сердца, однако в клинической практике такой метод лечения не всегда оказывается доступен ввиду малого количества проводимых трансплантаций. По данным ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В. И. Шумакова" в 2022г в Российской Федерации было выполнено 299 трансплантаций сердца, однако потребности в выполнении трансплантации сердца по-прежнему в десятки раз превосходят реалии¹.

Таким образом, требуется дальнейший поиск эффективных методов лечения пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом и ХСН с целью увеличения продолжительности и улучшения качества жизни данной категории пациентов.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение молодого пациента свидетельствует об объективных сложностях не только своевременной диагностики миокардита, но и терапии его последствий в виде СН.

Учитывая растущую долю пациентов с ХСН в популяции, а также значительное социально-экономическое влияние на здравоохранение ("бремя" ХСН), эта проблема диктует необходимость комплексного подхода к терапии даже в случае пациентов молодого возраста и рассмотрения, в некоторых ситуациях, возможности назначения квадротерапии независимо от условий лечения. ИАПФ, БРА, БРА/АРНИ, ББ, АМКР, иНГЛТ2 и диуретики возможно могут быть предложены пациентам с симптомами и признаками

¹ Статистика количества выполненных трансплантаций в РФ за 2022 год. <https://transpl.ru/about/statistics/>.

ХСН после перенесенного миокардита, что, скорее всего, позволит облегчить течение заболевания, повысить качество жизни и улучшить прогноз, однако данный подход требует подтверждения на большей выборке пациентов.

Ограничение исследования. Диагноз миокардита был установлен по данным магнитно-резонансной томографии без проведения эндомиокардиальной биопсии (отказ пациента от исследования).

Информированное согласие

От пациента было получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов обследования и лечения (дата подписания 10.10.2022г).

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

Литература/References

1. 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.
2. McDonagh T, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
3. Larina VN, Skiba IK, Skiba AS. Summary of updates to the 2021 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(2):4820. (In Russ.) Ларина В. Н., Скиба И. К., Скиба А. С. Краткий обзор обновлений клинических рекомендаций по хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов 2021 года. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(2):4820. doi:10.15829/1560-4071-2022-4820.
4. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421. doi:10.1016/j.jacc.2021.12.012.
5. Mareev YuV, Mareev VYu. The ability of modern therapy to improve the prognosis of patients with HF: role of angiotensin neprilysin inhibitors and sodium-glucose cotransporter inhibitors. *Kardiologiia*. 2021;61(6):4-10. (In Russ.) Мареев Ю. В., Мареев В. Ю. Возможности современной терапии в улучшении прогноза при хронической сердечной недостаточности: фокус на ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторах и ингибиторах натрий глюкозного транспортера. *Кардиология*. 2021;61(6):4-10. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1678.
6. Kobalava ZD, Medovchshikov VV, Yeshniyazov NB. Towards quadruple therapy for heart failure with reduced ejection fraction: DAPA-HF secondary analysis data. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3870. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Медовщikov В. В., Ешниязов Н. Б. На пути к квадротерапии сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса: данные вторичных анализов DAPA-HF. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(5):3870. doi:10.15829/1560-4071-2020-3870.
7. Nasonova SN, Zhiron IV, Tereshchenko SN. Chronic heart failure — modification of treatment paradigm. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):13-9. (In Russ.) Насонова С. Н., Жиров И. В., Терещенко С. Н. Хроническая сердечная недостаточность — изменение парадигмы лечения. *Consilium Medicum*. 2022;24(1):13-9. doi:10.26442/20751753.2022.1.201445.
8. 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.
9. Blagova OV, Moiseeva OM, Paleev FN. Controversial and open issues of diagnosis and treatment of myocarditis (based on the discussion of Russian national recommendations). *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4655. (In Russ.) Благова О. В., Моисеева О. М., Палеев Ф. Н. Спорные и нерешенные вопросы диагностики и лечения миокардитов (по материалам обсуждения Российских национальных рекомендаций). *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4655. doi:10.15829/1560-4071-2021-4655.
10. Arutyunov GP, Paleev FN, Moiseeva OM, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Myocarditis in adults. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(11):4790. (In Russ.) Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О. М. и др. Миокардиты у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(11):4790. doi:10.15829/1560-4071-2021-4790.
11. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
12. Packer M, Anker S, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385:1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
14. Liang W, Xie BK, Ding PW, et al. Sacubitril/Valsartan Alleviates Experimental Autoimmune Myocarditis by Inhibiting Th17 Cell Differentiation Independently of the NLRP3 Inflammasome Pathway. *Front Pharmacol*. 2021;12:727838. doi:10.3389/fphar.2021.727838.
15. Yan P, Song X, Tran J, et al. Dapagliflozin Alleviates Coxsackievirus B3-induced Acute Viral Myocarditis by Regulating the Macrophage Polarization Through Stat3-related Pathways. *Inflammation*. 2022;45(5):2078-90. doi:10.1007/s10753-022-01677-2.

Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности

Валиева З. С.¹, Мартынюк Т. В.^{1,2}

Цель. Изучить особенности антикоагулянтной и специфической терапии у впервые выявленных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) в зависимости от статуса операбельности.

Материал и методы. В исследование включено 319 пациентов с ХТЭЛГ, впервые госпитализированных в ФГБУ "НМИЦ Кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России за период с 2012 по 2021 г. Диагноз установлен согласно действующим рекомендациям. В зависимости от статуса операбельности, который оценивался мультидисциплинарной командой, сформированы две группы — пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ (n=222) и пациенты с операбельной ХТЭЛГ, которым была проведена операция легочной тромб-эндактерэктомии (n=97), время с момента установления диагноза до проведения операции у них составило 13,3 [6,3; 27,1] мес. Анализировался демографический, функциональный статус, антикоагулянтная терапия и режимы специфической терапии.

Результаты. На момент первичного поступления в экспертный центр 80,56% больных получали антикоагулянтную терапию, чаще всего варфарином как у неоперабельных (38,74%), так и у операбельных пациентов с ХТЭЛГ (55,67%), соответственно, и ривароксабаном (25,68% и 20,62%, соответственно); 6,27% — принимали только дезагреганты, а 13,17% вовсе были без антикоагулянтной терапии. В стационаре неоперабельным пациентам чаще всего назначались низкомолекулярные гепарины в лечебных дозах (47,3%), варфарин — 38,7% пациентам и в меньшей степени (12,16%) прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК). Операбельным пациентам чаще назначался варфарин (54,64%), 37,1% — низкомолекулярные гепарины и единичным пациентам назначались (8,25%) ПОАК.

Специфическую терапию на момент поступления получали 19,59% операбельных и 23,42% неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, преимущественно в режиме монотерапии силденафилом. После верификации диагноза большинство пациентов (64,4% неоперабельных и 46,4% операбельных пациентов с ХТЭЛГ) получали монотерапию силденафилом (72,82%) и риоцигуатом (46,75%). Добавление второго препарата, в основном в режиме стартовой комбинированной терапии, потребовалось у 5,15% операбельных пациентов и 10,81% — неоперабельных, а тройную специфическую терапию принимали 1,06% операбельных пациентов и 0,9% неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ.

Заключение. Впервые в российской практике изучены особенности антикоагулянтной и специфической терапии у впервые выявленных пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, статус операбельности, антикоагулянтная терапия, специфическая терапия.

Отношения и деятельность: нет.

¹Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Валиева З. С.* — к.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-9041-3604, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

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

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, иФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭЭ — легочная эндактерэктомия, НМГ — низкомолекулярные гепарины, ПОАК — прямые пероральные антикоагулянты, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Рукопись получена 22.09.2022

Рецензия получена 16.12.2022

Принята к публикации 16.01.2023



Для цитирования: Валиева З. С., Мартынюк Т. В. Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5231. doi:10.15829/1560-4071-2023-5231. EDN CSRGXV

Choice of specific and anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension, depending on operability status

Valieva Z. S.¹, Martynyuk T. V.^{1,2}

Aim. To study the features of anticoagulant and specific therapy in newly diagnosed patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) depending on operability status.

Material and methods. The study included 319 patients with CTEPH, hospitalized for the first time in the E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology for the period from 2012 to 2021. The diagnosis was established according to current guidelines. Depending on operability status, which was assessed by a multidisciplinary team, two following groups were formed: patients with inoperable CTEPH (n=222) and patients with operable CTEPH who underwent pulmonary thromboendarterectomy (n=97) (time from diagnosis to surgery, 13.3 [6.3; 27.1] months). Demographic, functional status, anticoagulant therapy and specific therapy regimens were analyzed.

Results. At the time of initial admission to the expert center, 80.56% of patients received anticoagulant therapy, most often warfarin in both inoperable (38.74%) and operable patients with CTEPH (55.67%), respectively, and rivaroxaban (25.68% and 20.62%, respectively); 6.27% took only antiplatelet agents, and 13.17% did not receive anticoagulant therapy. In the hospital, inoperable patients were most often prescribed low molecular weight heparins in therapeutic doses (47.3%), warfarin — 38.7%, and to a lesser extent (12.16%) — direct oral anticoagulants (DOACs). Operable patients were more often prescribed warfarin (54.64%), while low molecular weight heparins — in 37.1%, and individual patients were prescribed (8.25%) DOACs.

Specific therapy at the admission time was received by 19.59% of operable and 23.42% of inoperable patients with CTEPH, mainly in the sildenafil monotherapy

regimen. After verification of the diagnosis, the majority of patients (64,4% of inoperable and 46,4% of operable patients with CTEPH) received monotherapy with sildenafil (72,82%) and riociguat (46,75%). The addition of a second drug, mainly within the initial combination therapy, was required in 5,15% of operable patients and 10,81% of inoperable patients, while 1,06% and 0,9% of operable and inoperable patients with CTEPH, respectively, received triple specific therapy.

Conclusion. For the first time in Russian practice, anticoagulant and specific therapy were studied in newly diagnosed patients with CTEPH, depending on the operability status.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, operability status, anticoagulant therapy, specific therapy.

Relationships and Activities: none.

¹A. L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Valieva Z. S.* ORCID: 0000-0002-9041-3604, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097.

*Corresponding author: v.zarina.v@gmail.com

Received: 22.09.2022 **Revision Received:** 16.12.2022 **Accepted:** 16.01.2023

For citation: Valieva Z. S., Martynyuk T. V. Choice of specific and anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension, depending on operability status. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5231. doi:10.15829/1560-4071-2023-5231. EDN CSRGXV

Ключевые моменты

- Результаты работы продемонстрировали плохую диагностику заболевания на догоспитальном этапе и большие погрешности в приеме антикоагулянтов.
- Показана преобладающая роль монотерапии в назначении специфических препаратов как в группе неоперабельных пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, так и операбельных.

Key messages

- The results demonstrated insufficient prehospital diagnosis of the disease and large errors in anticoagulant therapy.
- The predominant role of monotherapy with specific drugs is shown both in the group of inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension and in operable patients.

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) представляет собой заболевание легочных сосудов, обусловленное тромботическим поражением легочных артерий различной локализации. Легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) является предпочтительным методом лечения, т.к. значительно улучшает исход и прогноз у этих пациентов и способствует разрешению легочной гипертензии (ЛГ) у большинства из них [1-4]. Пациенты с ХТЭЛГ должны быть своевременно направлены в экспертный центр ХТЭЛГ для оценки операбельности. Однако не всем пациентам возможно проведение ЛЭЭ, они признаются неоперабельными из-за дистального поражения легочного сосудистого русла, сопутствующих заболеваний, отказа пациента от ЛЭЭ [5]. У 10-40% больных может быть резидуальная ЛГ после операции из-за развившейся васкулопатии [6, 7]. У этих пациентов специфическая терапия, применяемая для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), может улучшить клинические исходы [8, 9]. Обоснованием для применения ЛАГ-специфической терапии при неоперабельной ХТЭЛГ является наличие при ХТЭЛГ дистальной артериопатии [10, 11]. Эта дистальная артериопатия, которая выявляется в необтурированных сосудистых руслах, возможно, частично является результатом напряжения сдвига, вызванного усилением кровотока через

эти сосуды. Возникающие в результате изменения мелких сосудов сходны с изменениями, наблюдаемыми при ЛАГ, и не подлежат хирургическому лечению. Кроме того, как у пациентов с ЛАГ, так и у пациентов с ХТЭЛГ снижен уровень оксида азота, что приводит к снижению регуляции, индуцированной потоком вазодилатации в легких [12]. Пациенты с ХТЭЛГ также имеют повышенный уровень эндотелина-1 по сравнению с контрольной группой, который коррелирует с тяжестью заболевания и худшими хирургическими результатами при ЛЭЭ [13, 14].

Риоцигуат в настоящее время является единственным зарегистрированным лекарственным средством для лечения ХТЭЛГ в нашей стране и является препаратом первого выбора, препаратами второй и третьей линии являются ингаляционный илопрост, бозентан, мацитантан, силденафил [2, 3]. Было высказано предположение, что медикаментозная терапия у пациентов с операбельной ХТЭЛГ может способствовать улучшению показателей гемодинамики перед операцией, что приводит к снижению риска осложнений и смертности. Использование медикаментозной терапии таким образом в качестве "моста к ЛЭЭ" не имеет доказательств, и есть опасения, что эта практика может отсрочить направление для радикального хирургического лечения без клинической пользы [15, 16]. Проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование 2 фазы "PEA Bridging" (ClinicalTrials.gov: NCT03273257) было предназначено для оценки эффективности риоцигу-

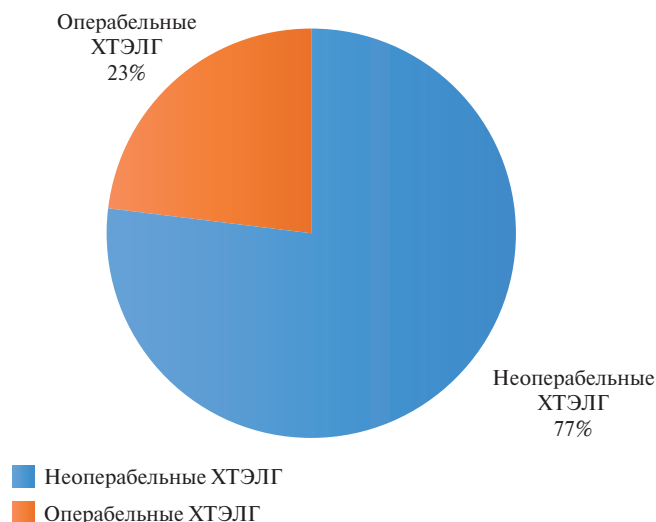


Рис. 1. Распределение пациентов с ХТЭЛГ.

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

ата у операбельных пациентов с ХТЭЛГ, с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) $>800 \text{ дин} \times \text{с} \times \text{см}^{-5}$ в предоперационном периоде по сравнению с плацебо. Это исследование должно было предоставить доказательства рисков и преимуществ промежуточной терапии, но оно было прекращено досрочно из-за медленного набора и ограничений, наложенных на проведение исследования пандемией новой коронавирусной инфекции. Однако легочные вазодилататоры во время операции широко распространены в клинической практике, и их эффективность в настоящее время изучается в продолжающихся рандомизированных клинических исследованиях с риоцигуатом. Так, в американском регистре почти 40% операбельных пациентов получали специфическую терапию до операции [17].

Базовая терапия ХТЭЛГ включает пожизненную антикоагулянтную терапию, при этом антагонисты витамина К являются основой. Прямые пероральные антикоагулянты (ПОАК) используются все чаще, но необходимы дополнительные доказательства их эффективности и безопасности.

Цель работы — изучение особенностей антикоагулянтной и специфической терапии для лечения ЛАГ у пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности после верификации диагноза в условиях экспертного центра.

Материал и методы

В исследование включено 319 пациентов с ХТЭЛГ, госпитализированных в ФГБУ "НМИЦ Кардиологии им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России за период с 2012 по 2021 гг, где им подтверждался диагноз на основании комплексного обследования, включая

трансторакальную эхокардиографию, сцинтиграфию легких, мультиспиральную компьютерную томографию-ангиопульмонографию, катетеризацию правых отделов сердца с селективной ангиопульмонографией. В зависимости от статуса операбельности, который оценивался мультидисциплинарной командой, сформированы две группы — пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ ($n=222$) и пациенты с операбельной ХТЭЛГ, которым была проведена операция ЛЭЭ ($n=97$). Анализировался демографический, функциональный статус, антикоагулянтная терапия и режимы специфической терапии. Исследование проводили в соответствии с этическими положениями Хельсинкской декларации. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica 8.0. Тип распределения оценивался с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, при нормальном характере распределения данные представлены как $M \pm m$. Категориальные данные представлялись в виде $n (\%)$. При распределении непрерывных параметров, отличным от нормального, приводили медиану и интерквартильный размах ($Me [Q25; Q75]$). Для определения статистической значимости различий в двух независимых группах между непрерывными величинами использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, между дискретными параметрами — точный критерий Фишера. Для всех проведенных тестов различия считали достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Большинство пациентов (77%) были признаны неоперабельными и только 23% операбельными, т.е. им проведена операция ЛЭЭ (рис. 1). Неоперабельные пациенты были старше, в то время как среди операбельных пациентов преобладали женщины (табл. 1). Пациенты не различались между собой по функциональному статусу, а также по времени с момента установления тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) до формирования ЛГ и времени с момента появления жалоб до установления диагноза ХТЭЛГ (табл. 1).

На момент поступления 42 пациента (13,17%) не получали антикоагулянтную терапию, а 20 пациентов (6,27%) принимали только дезагреганты (рис. 2). Среди оральных антикоагулянтов наиболее часто назначался варфарин как у неоперабельных, так и операбельных пациентов с ХТЭЛГ (38,74% и 55,67%, соответственно) и ривароксабан (25,68% и 20,62%, соответственно). После верификации диагноза всем была назначена антикоагулянтная терапия за исключением 4 пациентов, у которых была макрогема-

Таблица 1

Характеристика групп неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ

Показатели	Неоперабельные ХТЭЛГ (n=222)	Операбельные ХТЭЛГ (n=97)	p
Возраст, годы	55,8±14,8	51,7±13,4	0,020440
Пол, м/ж, n (%)	86 (38,74%)/136 (61,26%)	60 (61,86%)/37 (38,14%)	0,00014
ФК (NYHA), n (%)			0,86627
I	6 (2,80%)	3 (3,09%)	
II	32 (14,95%)	18 (18,56%)	
III	125 (58,41%)	55 (56,70%)	
IV	51 (23,83%)	21 (21,65%)	
ДТ6МХ, м	340,5±117,9	341,2±130,5	0,294690
Одышка по Боргу, баллы	4,2±1,8	4,5±1,7	0,227811
SpO ₂ до/после теста, %	93,8±4,3/90,5±5,7	92,7±4,7/89,2±6,9	0,256814
Время с момента установления ТЭЛА до формирования ЛГ, мес., Med [ИКР 25%; 75%]	2,1 [0; 16,2]	2,9 [0; 21,5]	0,371972
Время с момента появления жалоб до установления диагноза ХТЭЛГ, мес., Med [ИКР 25%; 75%]	24,5 [7,8; 54,8]	18,2 [5,9; 44,9]	0,145697

Сокращения: ДТ6МХ — дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, ИКР — интерквартильный размах, ЛГ — легочная гипертензия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, Med — медиана, SpO₂ — сатурация кислорода.

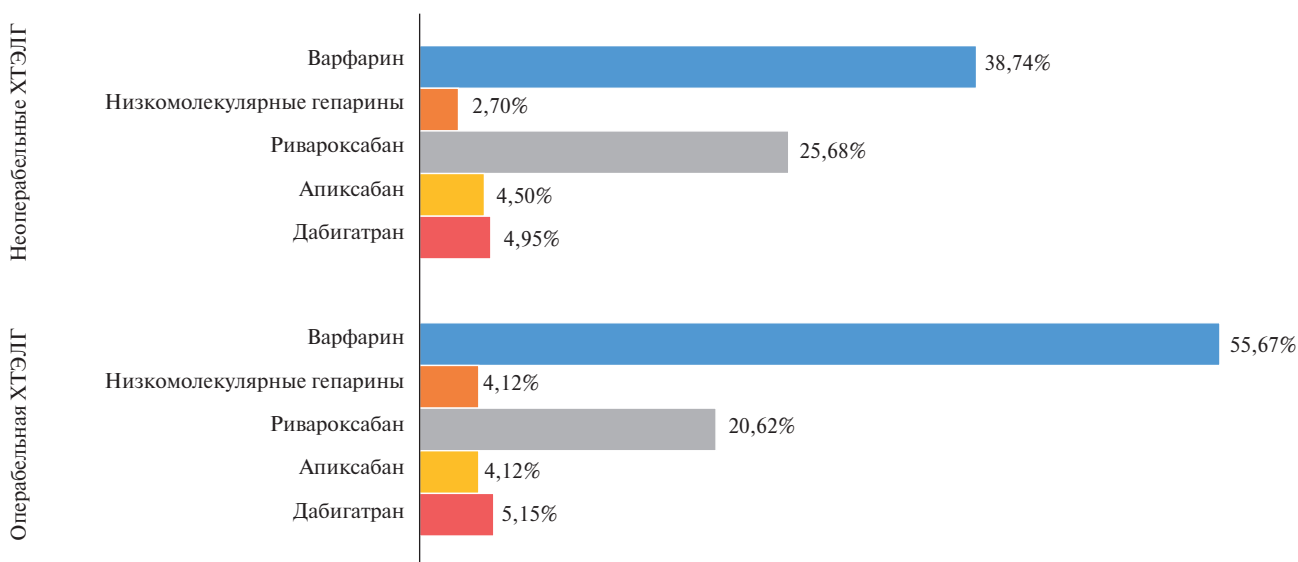


Рис. 2. Антикоагулянтная терапия при поступлении.

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

турия (0,31%), острый аппендицит (0,31%), острое нарушение мозгового кровообращения (0,31%), эрозивный гастрит в стадии обострения (0,31%). Неоперабельным пациентам чаще всего назначались низкомолекулярные гепарины (НМГ) в лечебных дозах (47,3%), у 38,7% варфарин и у 12,16% ПОАК (рис. 3). Что касается операбельных пациентов, то им чаще (54,6%) рекомендовали терапию варфарином, 37,1% НМГ и единичным пациентам назначались ПОАК (рис. 3).

До верификации диагноза специфическая терапия назначалась редко — 19,59% операбельным и 23,42% неоперабельным пациентам с ХТЭЛГ, преимущественно в режиме монотерапии силденафилом.

После установления диагноза более половины (59%) больных находились на монотерапии, 9% на двойной специфической терапии и только 1% принимали тройную специфическую терапию. Без специфической терапии в основном были пациенты с операбельной ХТЭЛГ (46,4%) в связи с сохранным статусом, время ожидания операции составило 13,3 [6,3; 27,1] мес., неоперабельные пациенты не принимали специфическую терапию в 23,9% случаев (табл. 2). Режим монотерапии превалировал как у операбельных, так и у неоперабельных пациентов, причем чаще у последних (46,39% и 64,41%, соответственно). Добавление второго препарата было наиболее распространенной стратегией эскалации терапии, двойную

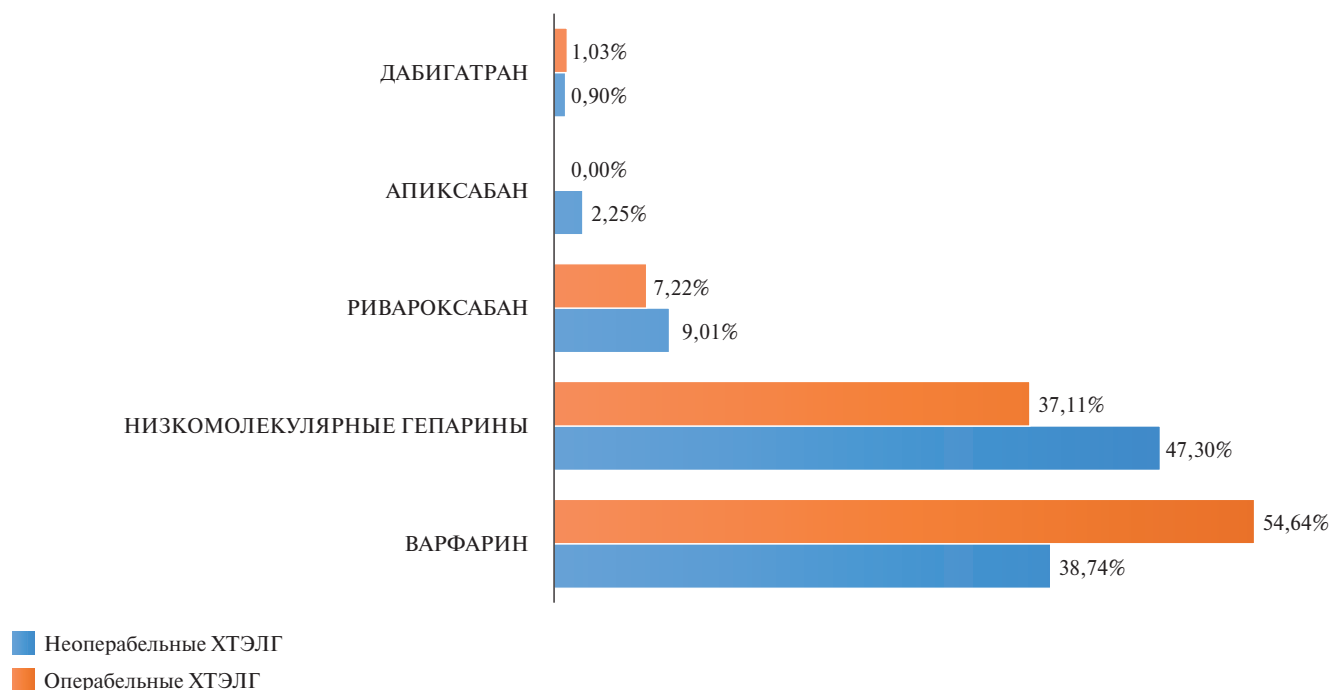


Рис. 3. Антикоагулянтная терапия после верификации диагноза ХТЭЛГ.

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Таблица 2

Режимы специфической терапии у операбельных и неоперабельных ХТЭЛГ до поступления

	Неоперабельные ХТЭЛГ (n=222)	Операбельные ХТЭЛГ (n=97)	p
Без специфической терапии	53 (23,87%)	45 (46,39%)	0,001
Монотерапия	143 (64,41%)	45 (46,39%)	0,002
Двойная специфическая терапия	24 (10,81%)	5 (5,15%)	0,104
Тройная специфическая терапия	2 (0,90%)	2 (2,06%)	0,484

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

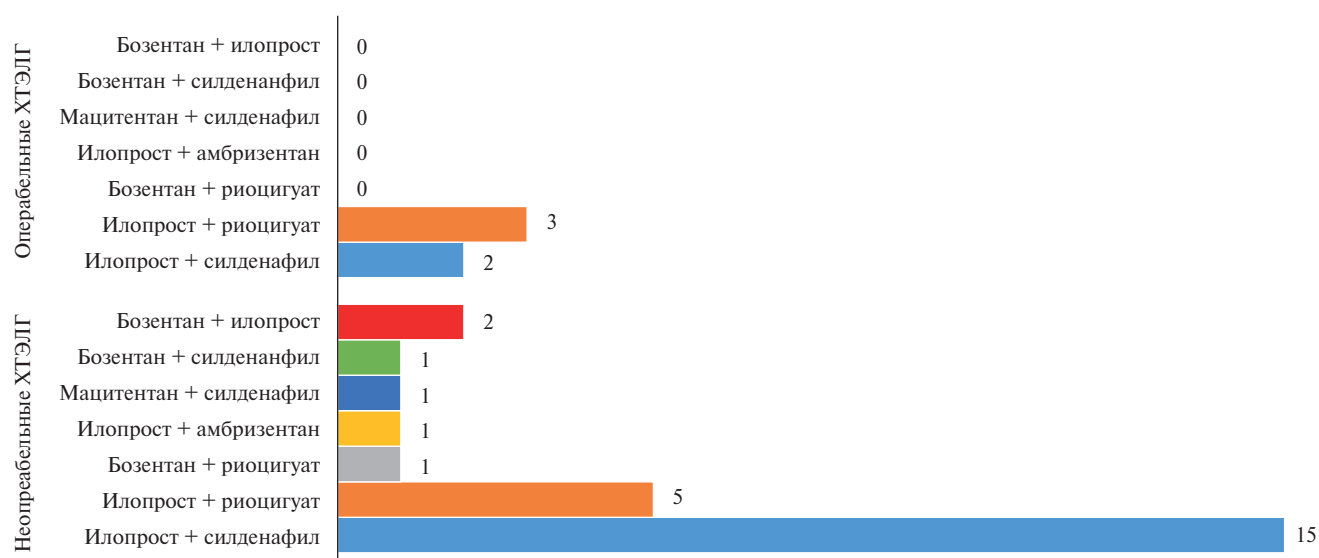


Рис. 4. Количество пациентов с ХТЭЛГ на двойной специфической терапии после верификации диагноза.

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Таблица 3

Монотерапия у операбельных и неоперабельных пациентов с дозированной

	Операбельные ХТЭЛГ (n=97)	Неоперабельные ХТЭЛГ (n=222)	p
Мацитентан	0	2,70%	0,12365
	Суточная доза		
	–	10 мг × 1 раз/сут. (100%)	
Бозентан	2,06%	2,25%	0,53484
	Суточная доза		
	62,5 мг × 2 раза/сут. (50%)	62,5 мг × 2 раза/сут. (20%)	
	125 мг × 2 раза/сут. (50%)	125 мг × 2 раза/сут. (80%)	
Амбризентан	0	0,90%	0,37719
	Суточная доза		
	–	5 мг × 1 раз/сут. (50%)	
		10 мг × 1 раз/сут. (50%)	
Риоцигуат	20,62%	26,13%	0,46337
	Суточная доза		
	2,5 мг × 3 раза/сут. (10%)	2,5 мг × 3 раза/сут. (17,2%)	
	2 мг × 3 раза/сут. (5%)	2 мг × 3 раза/сут. (6,9%)	
	1 мг × 3 раза/сут. (75%)	1,5 мг × 3 раза/сут. (1,7%)	
	0,5 мг × 3 раза/сут. (10%)	1 мг × 3 раза/сут. (67,3%)	
		0,5 мг × 3 раза/сут. (6,9%)	
Силденафил	30,93%	41,89%	0,06421
	Суточная доза		
	20 мг × 3 раза/сут. (83,3%)	20 мг × 3 раза/сут. (78,5%)	
	10 мг × 3 раза/сут. (10,1%)	20 мг × 6 раз/сут. (2,2%)	
	25 мг × 3 раза/сут. (3,3%)	20 мг × 4 раза/сут. (1,1%)	
	50 мг × 3 раза/сут. (3,3%)	10 мг × 3 раза/сут. (6,4%)	
		25 мг × 3 раза/сут. (4,3%)	
		50 мг × 3 раза/сут. (1,1%)	
		12,5 мг × 3 раза/сут. (3,2%)	
		16,5 мг × 3 раза/сут. (1,1%)	
		5 мг × 3 раза/сут. (2,1%)	
Илопрост	9,28%	14,86%	0,19732
	Суточная доза		
	10 мкг × 6 раз/сут. (77,7%)	5 мкг × 6 раз/сут. (3,03%)	
	10 мкг × 3 раза/сут. (11,1%)	10 мкг × 3 раза/сут. (78,77%)	
	10 мкг × 4 раза/сут. (11,1%)	10 мкг × 4 раза/сут. (18,2%)	

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

специфическую терапию принимали 5,15% операбельных пациентов и 10,81% неоперабельных (рис. 4), а тройную специфическую терапию принимали 1,06% операбельных пациентов с ХТЭЛГ, тогда как среди неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ тройную специфическую терапию получали 0,9% (рис. 5).

Как уже было сказано выше, режим монотерапии был преобладающим в обеих группах. Наиболее часто назначаемым препаратом для неоперабельных и операбельных пациентов с ХТЭЛГ был силденафил, 41,89% и 30,93%, соответственно. У большинства пациентов доза составила 20 мг 3 раза/сут. (табл. 3). Вторым по частоте назначения у неоперабельных и операбельных пациентов был риоцигуат, 26,13% и 20,62%, соответственно. Причем рекомендованную дозу 2,5 мг 3 раза/сут. принимали только 10,0% и 17,2%, соответственно. Илопрост принимали 14,86% неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, в ос-

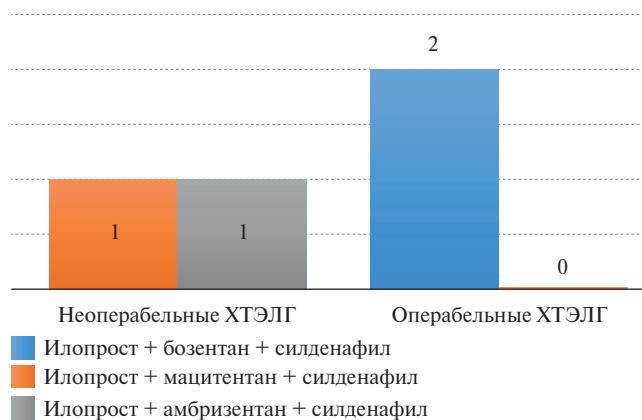


Рис. 5. Количество пациентов с ХТЭЛГ на тройной специфической терапии после верификации диагноза.

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращение: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

новном в дозе 10 мкг 3 раза/сут., тогда как операбельным пациентам с ХТЭЛГ (9,28%) илопрост назначался в дозе 10 мкг 6 раз/сут.

Доля пациентов, принимающих бозентан, была невелика как в группе неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, так и операбельных, 2,25% и 2,06%, соответственно. Другие антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), такие как мацитентан и амбризентан, вовсе не были представлены у операбельных пациентов с ХТЭЛГ, а у неоперабельных пациентов составили 2,7% и 0,9%, соответственно.

Двойную специфическую терапию принимали всего 29 (9,09%) пациентов. Большинство из них были пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ (89,66%), которые находились преимущественно на комбинированной терапии илопроста с силденафилом (рис. 4). Тройную специфическую терапию принимали всего 4 пациента, 2 из которых операбельные пациенты с ХТЭЛГ на комбинации илопроста с бозентаном и силденафилом (рис. 5).

Обсуждение

Наличие дистальной васкулопатии при ХТЭЛГ послужило основанием для использования препаратов, одобренных для лечения ЛАГ. Исторически сложилось так, что большинство пациентов с ХТЭЛГ получают монотерапию специфическими препаратами [18]. В Международном регистре СТЕРН [5] 37,9% больных получали специфические препараты и среди них только 4% комбинированную терапию. В греческом регистре НОРЕ 60,2% больных принимали специфическую терапию [19].

В нашем исследовании также большинство пациентов (64,41% неоперабельных и 46,39% операбельных пациентов с ХТЭЛГ) получали монотерапию, в основном силденафилом и риоцигуатом, в отличие от работы van Thor MCJ, et al. (2020) [20], где 45% пациентов получали монотерапию, преимущественно АРЭ (58%) или ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5) (34%). Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов (75%) в этой работе были диагностированы до широкого внедрения риоцигуата в клиническую практику.

В нашей работе 26,13% неоперабельных и 20,62% операбельных пациентов принимали риоцигуат, однако целевые дозы риоцигуата 2,5 мг 3 раза/сут. принимали только 10,0% неоперабельных и 17,2% операбельных пациентов, соответственно. Преимущественно это было связано со сложностями лекарственного обеспечения у этой категории пациентов. И этим же объясняется большое распространение применения силденафила у пациентов с ХТЭЛГ (41,89% неоперабельные и 30,93% операбельные), т.к. у него меньшая стоимость в сравнении с другими ЛАГ-специфическими препаратами. Ранее было показано, что 54% пациентов с ХТЭЛГ принимали специфиче-

ские препараты, при этом у 46% оказались перерывы в приеме препаратов 58,4±66,3 дня в основном из-за сложностей лекарственного обеспечения [21].

В работе Schweikert B, et al. (2014) проанализировано 119 пациентов с ХТЭЛГ, из которых 83,9% были признаны неоперабельными, а у 16,0% сохранялась резидуальная ЛГ после ЛЭЭ. У пациентов преобладала монотерапия, в основном бозентаном (57,6%), силденафилом (33,1%) или эпопростенолом (3,4%). Все другие препараты были зарегистрированы менее чем у 2% пациентов. О комбинированной терапии сообщалось только у 1 пациента (АРЭ в сочетании с иФДЭ-5). Ограничение данной работы состоит в том, что на момент его проведения официально зарегистрированного препарата для лечения ХТЭЛГ не было [22].

В американском регистре US-СТЕРН-R [17] 44% пациентов на момент включения получали специфическую терапию. Неоперабельные пациенты (n=96) получали специфическую терапию чаще, чем операбельные (64,6% vs 39,4%; $p<0,001$). Наиболее часто назначали риоцигуат (65%), за ним следовали иФДЭ-5 (27%). Комбинированная терапия использовалась для лечения только 15,5% пациентов.

Концепция комбинированной терапии более устоялась при ЛАГ по сравнению с ХТЭЛГ. Для достижения статуса низкого риска и улучшения исходов рекомендуется использование комбинированной терапии при ЛАГ [1-4]. Исследования, непосредственно оценивающие эту концепцию при ХТЭЛГ, ограничены. Так, использование в исследовании MERIT-1 предшествующей специфической терапии наблюдалось у 61% пациентов, преимущественно иФДЭ-5 и АРЭ [23]. Когортные исследования с использованием комбинированной терапии показали снижение ЛСС при применении силденафила и ингаляционного простациклина [24, 25]. В исследовании с подкожным трепростинилом 30% получали другие легочные вазодилататоры [26].

В нашей работе небольшой доле пациентов назначена комбинированная терапия — преимущественно это двойная терапия, у 10,81% неоперабельных пациентов и 5,15% операбельных, а тройную терапию получали единицы, 0,90% и 2,06%, соответственно. Получается, что как неоперабельные, так и операбельные пациенты с ХТЭЛГ нуждаются в приеме специфической терапии.

Хорошо известно, что пожизненная антикоагулянтная терапия является обязательной у пациентов с ХТЭЛГ. Однако остается дискуссионным вопрос о месте ПОАК в стратегии лечения пациентов с ХТЭЛГ. В регистре НОРЕ ПОАК были назначены 36,7% пациентов [19]. В немецком исследовании [27] сообщалось, что ПОАК все чаще используются у пациентов с ХТЭЛГ, несмотря на отсутствие доказательств их использования в этой конкретной популяции. В нашей работе преимущественно пациентам назначался варфарин и НМГ и в меньшей

степени ПОАК. Настораживает тот факт, что при поступлении 19,44% были без антикоагулянтной терапии — 20 пациентов принимали только дезагреганты, а 42 пациента и вовсе были без антикоагулянтной терапии, что свидетельствует о достаточно плохой диагностике заболевания на догоспитальном этапе и большой погрешности в приеме антикоагулянтов.

В регистре ХТЭЛГ в США (US-СТЕРН-R) (n=566) антикоагулянты не получали 2% пациентов, 1% были на аспирине. Варфарин (47%) был наиболее распространенным антикоагулянтом, за ним следовали ПОАК (40%), НМГ (9%), фондапаринукс (1%) и даже аспирин (1%); отсутствие о приеме антикоагулянтов сообщалось в 2% [17].

В новых европейских рекомендациях варфарин звучит только при антифосфолипидном синдроме

и ХТЭЛГ, в то время как у ХТЭЛГ без антифосфолипидного синдрома допускается возможность назначения ПОАК, однако это требует дальнейших рандомизированных клинических исследований [4].

Ограничения исследования: исследование неконтролируемое, одноцентровое.

Заключение

Впервые в российской практике изучены особенности антикоагулянтной и специфической терапии у впервые выявленных пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от статуса операбельности.

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

Литература/References

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):6-43. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2021;(1):6-43. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. Clinical practice guidelines for pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group, 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European Heart Journal*. 2022;ehac237. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Mayer E, Jenkins D, Lindner J, et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:702-10. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
- Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:383-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.056.
- Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160119. doi:10.1183/16000617.01119-2016.
- van Thor MCJ, Ten Klooster L, Snijder RJ, et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;28:22:163-8. doi:10.1016/j.ijcha.2019.02.004.
- Dorfmüller P, Günther S, Ghigna MR, et al. Microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a role for pulmonary veins and systemic vasculature. *Eur Respir J*. 2014;44(5):1275-88. doi:10.1183/09031936.00169113.
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018.
- Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylate cyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:279-313. doi:10.1007/978-3-642-38664-0_12.
- Langer F, Bauer M, Tscholl D, et al. Circulating big endothelin-1: an active role in pulmonary thromboendarterectomy? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(5):1342-7. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.06.044.
- Reesink HJ, Meijer RC, Lutter R, et al. Hemodynamic and clinical correlates of endothelin-1 in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J*. 2006;70(8):1058-63. doi:10.1253/circj.70.1058.
- Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2016;133(9):859-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016522.
- Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation*. 2009;120(13):1248-54. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865881.
- Kerr KM, Elliott CG, Chin K, et al. Results From the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: Enrollment Characteristics and 1-Year Follow-up. *Chest*. 2021;160(5):1822-31. doi:10.1016/j.chest.2021.05.052.
- Gall H, Preston IR, Hinzmann B, et al. An international physician survey of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. *Pulm Circ*. 2016;6(4):472-82. doi:10.1086/688084.
- Demerouti E, Karyofyllis P, Voudris V, et al. Epidemiology and Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Greece. Real-World Data from the Hellenic Pulmonary Hypertension Registry (HOPE). *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(19):4547. doi:10.3390/jcm10194547.
- van Thor MCJ, Snijder RJ, Kelder JC, et al. Does combination therapy work in chronic thromboembolic pulmonary hypertension? *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100544. doi:10.1016/j.ijcha.2020.100544.
- Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. *Therapeutic Archive*. 2018;90(9):101-9. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018;90(9):101-9. doi:10.26442/terarkh201809101-109.
- Schweikert B, Pittrow D, Vizza CD, et al. Demographics, clinical characteristics, health resource utilization and cost of chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients: retrospective results from six European countries. *BMC Health Serv Res*. 2014;14:246. doi:10.1186/1472-6963-14-246.
- Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-94. doi:10.1016/S2213-2600(17)30305-3.
- Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):515-22. doi:10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008.
- Voswinkel R, Reichenberger F, Enke B, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008;21(5):824-32. doi:10.1016/j.pupt.2008.07.003.
- Sadushi-Kolici R, Jansa P, Kopec G, et al. Subcutaneous treprostinil for the treatment of severe non-operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7(3):239-48. doi:10.1016/S2213-2600(18)30367-9.
- Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol*. 2018;107:548-53. doi:10.1007/s00392-018-1215-5.



Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка

Журавлева М. В.^{1,2}, Терещенко С. Н.³, Жиров И. В.³, Недогода С. В.⁴, Гагарина Ю. В.², Шабалина Е. А.²

Цель. Оценка эффективности затрат на достижение целевого показателя "снижение смертности населения от болезней системы кровообращения (БСК)" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении лекарственных препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса $\leq 40\%$ II-IV функционального класса Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) в 2023-2024гг.

Материал и методы. В качестве целевой популяции рассматривались российские пациенты, получившие в течение последних двух лет льготные лекарственные препараты согласно Программе льготного обеспечения пациентов, перенесшие острое сердечно-сосудистое заболевание. Численность популяции определена на основании российских литературных и статистических источников. Для прогнозирования исхода "сердечно-сосудистая смерть" использован метод параметрического моделирования на основании опубликованных данных клинических исследований. Рассчитывалась величина затрат на лекарственные препараты, необходимая для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти, а также для достижения 1% целевого показателя по снижению смертности от БСК при применении каждого из препаратов сравнения в целом по стране и отдельно в каждом регионе.

Результаты. Величина затрат на лекарственные препараты за 1-й год терапии для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти в случае применения валсартан+сакубитрил составила 3,99 млн руб., дапаглифлозина — 2,63 млн руб., эмпаглифлозина — 4,43 млн руб. Затраты, необходимые для достижения 1% целевого показателя по снижению смертности от БСК Государственной программы "Развитие здравоохранения" Российской Федерации составили для валсартан+сакубитрил, дапаглифлозина и эмпаглифлозина:

- в 2023г 2197,9 млн руб., 1451,5 млн руб. и 2435,9 млн руб., соответственно;
- в 2024г 627,4 млн руб., 407,7 млн руб. и 706,9 млн руб., соответственно.

Заключение. Среди рассмотренных альтернатив применение дапаглифлозина представляется наиболее эффективным с позиции затрат на предотвращение одной сердечно-сосудистой смерти и достижения 1% целевого показателя "снижение смертности от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" в 2023-2024гг.

Ключевые слова: валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин, эмпаглифлозин, целевой показатель, смертность от болезней системы кровообращения, Государственная программа "Развитие здравоохранения".

Отношения и деятельность. Публикация результатов исследования при поддержке компании АстраЗенека Фармасыютикалз.

¹ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ³ФГБУ НМИЦ Кардиологии им. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ⁴ФГБОУ ВО Волго-

градский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград, Россия.

Журавлева М. В. — д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-9198-8661, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Жиров И. В. — д.м.н., профессор, в.н.с., ORCID: 0000-0002-4066-2661, Недогода С. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ИНМФ, ORCID: 0000-0001-5981-1754, Гагарина Ю. В. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-4459-3034, Шабалина Е. А. — ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, ORCID: 0000-0002-6802-4602.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
doc@pharmset.ru

АКШ — аортокоронарное шунтирование, БСК — болезни системы кровообращения, ДИ — доверительный интервал, ЖНВЛП — жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной ($<40\%$) фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 02.03.2023

Рецензия получена 09.03.2023

Принята к публикации 20.03.2023



Для цитирования: Журавлева М. В., Терещенко С. Н., Жиров И. В., Недогода С. В., Гагарина Ю. В., Шабалина Е. А. Оценка эффективности затрат на предотвращение сердечно-сосудистой смерти и достижение целевого показателя "Снижение смертности населения от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5386. doi:10.15829/1560-4071-2023-5386. EDN WFTICF

Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction

Zhuravleva M. V.^{1,2}, Tereshchenko S. N.³, Zhirov I. V.³, Nedogoda S. V.⁴, Gagarina Yu. V.², Shabalina E. A.²

Aim. To evaluate the cost-effectiveness of achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using drugs valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with New York Heart Association (NYHA) class II-IV heart failure with reduced ejection fraction $\leq 40\%$ in 2023-2024.

Material and methods. The target population was Russian patients who received preferential medicines in the last two years after an acute cardiovascular disease. The population size was determined on the basis of Russian literary and statistical sources. To predict the cardiovascular death, a parametric modeling method was used based on published data from clinical trials. The amount of drug costs required to prevent one cardiovascular death, as well as to achieve a one target for reducing cardiovascular mortality, was calculated using each of the comparator drugs in the whole country and separately in each region.

Results. The cost of drugs for the 1st year of therapy to prevent one cardiovascular death in the case of valsartan+sacubitril was RUB 3,99 million, dapagliflozin — RUB 2,63 million, empagliflozin — RUB 4,43 million. There were following costs required to achieve one target indicator for reducing cardiovascular mortality of the State Program "Health Development" for valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin:

- in 2023 — RUB 2197,9 million, RUB 1451,5 million and RUB 2435,9 million, respectively;
- in 2024 — RUB 627,4 million, RUB 407,7 million and RUB 706,9 million, respectively.

Conclusion. Among the agents considered, dapagliflozin seems to be the most cost effective for preventing one cardiovascular death and achieving one of the target "Reduction of the cardiovascular mortality" of the State Program "Health Development" in 2023-2024.

Keywords: valsartan-sacubitril, dapagliflozin, empagliflozin, target, cardiovascular mortality, State Program "Health Development".

Relationships and Activities. Publication of study results was sponsored by AstraZeneca Pharmaceuticals.

¹Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow; ²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow; ³National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ⁴Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.

Zhuravleva M. V. ORCID: 0000-0002-9198-8661, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Zhirov I. V. ORCID: 0000-0002-4066-2661, Nedogoda S. V. ORCID: 0000-0001-5981-1754, Gagarina Yu. V. * ORCID: 0000-0002-4459-3034, Shabalina E. A. ORCID: 0000-0002-6802-4602.

*Corresponding author: doc@pharmset.ru

Received: 02.03.2023 **Revision Received:** 09.03.2023 **Accepted:** 20.03.2023

For citation: Zhuravleva M. V., Tereshchenko S. N., Zhirov I. V., Nedogoda S. V., Gagarina Yu. V., Shabalina E. A. Cost-effectiveness of preventing cardiovascular death and achieving the target indicator "Reduction of the cardiovascular mortality of the population" of the State Program "Health Development" when using valsartan+sacubitril, dapagliflozin and empagliflozin in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5386. doi:10.15829/1560-4071-2023-5386. EDN WFTICF

Ключевые моменты

- Выбрана наиболее эффективная, с точки зрения затрат, альтернатива лекарственной терапии хронической сердечной недостаточности для достижения целевого показателя "снижение смертности от болезней системы кровообращения" Государственной программы "Развитие здравоохранения" в 2023-2024 гг.

Key messages

- The most cost-effective alternative to heart failure therapy has been selected to achieve the target indicator "reduction of cardiovascular mortality" of the State Program "Health Development" in 2023-2024.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — серьезная проблема российского здравоохранения, поскольку характеризуется высокой распространенностью, неблагоприятным прогнозом и существенным социально-экономическим бременем.

Распространенность ХСН в общей популяции в Российской Федерации (РФ) составляет 7%, в т.ч. клинически выраженная — 4,5%, увеличиваясь от 0,3% в возрастной группе от 20 до 29 лет до 70% у лиц старше 90 лет [1].

ХСН является ведущей причиной сердечно-сосудистой летальности [2]. Средняя годовая смер-

тность среди пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [1]. Смертность у больных с ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) (ХСНнФВ) левого желудочка (ЛЖ) $< 40\%$ выше, чем у больных с ХСН с сохраненной ФВ (ХСНсФВ) ЛЖ $\geq 50\%$ независимо от возраста, пола и этиологии ХСН [3]. Внутрибольничная летальность при ХСН составляет 2-20%. Ранняя постгоспитальная летальность (в течение 30 дней после выписки из стационара) — 11,3% [4].

Оценка социально-экономического бремени, обусловленного ХСН, в РФ была проведена в 2021 г

в работе Драпкиной О. М., Бойцова С. А., Омельяновского В. В. и др. Было показано, что в РФ насчитывается 7,1 млн пациентов с ХСН, обращающихся по этому поводу за медицинской помощью, из них 432,1 тыс. человек являются инвалидами по причине ХСН. В течение года в этой группе пациентов выполняется 775,6 тыс. госпитализаций, 520,2 тыс. человек умирает. Общая величина ежегодного экономического ущерба, обусловленного ХСН, составила 81,86 млрд руб., в т.ч. прямые медицинские затраты — 18,56 млрд руб., прямые немедицинские затраты — 47,1 млрд руб. и косвенные (непрямые) затраты — 16,2 млрд руб. В структуре медицинских затрат основные затраты были связаны с госпитализациями (13,7 млрд руб. или 73,6%) [5].

До недавнего времени целевое (нозологическое) льготное лекарственное обеспечение для пациентов с ХСН отсутствовало. Начиная с 2020г, бюджетам субъектов РФ выделяются субсидии на обеспечение профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сердечно-сосудистых осложнений в амбулаторных условиях у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), а также лиц, которым были выполнены аортокоронарное шунтирование (АКШ), ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ (далее — Программа)¹. Кроме того, с 2022г данные группы пациентов могут получать льготные препараты в течение двух лет, а не одного, как было в начале действия Программы². Лекарственные препараты, доступные для вторичной профилактики ССЗ и сердечно-сосудистых осложнений в рамках Программы льготного обеспечения пациентов, регламентируются специальным перечнем лекарственных препаратов (далее — Перечень)³. Данный Перечень был расширен в сентябре 2022г за счет включения 8 новых препаратов, 3 из которых, среди новых препаратов и наиболее дорогостоящие (валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин,

эмпаглифлозин), имеют показание к лечению ХСНнФВ⁴.

Ввиду расширения Перечня важно оценить экономическую целесообразность расходования субсидий, выделяемых в рамках Программы льготного обеспечения пациентов, на препараты для лечения ХСН. Субсидии из федерального бюджета, выделяемые на Программу, предоставляются с целью обеспечения достижения показателей и результатов федерального проекта "Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями" Государственной программы "Развитие здравоохранения"⁵. Одной из основных целей Государственной программы "Развитие здравоохранения" является снижение к 2024г смертности от болезней системы кровообращения (БСК) до 593,9 случаев на 100 тыс. населения⁶. Пациенты с ХСНнФВ вносят весомый вклад в показатель смертности пациентов от БСК, в т.ч. у пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события и получающих лекарственные препараты по Программе.

Согласно клиническим рекомендациям, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/антагонисты рецепторов ангиотензина II/валсартан+сакубитрил, бета-адреноблокаторы, альдостерона антагонисты, рекомендуются в составе комбинированной терапии для лечения всем пациентам с симптоматической сердечной недостаточностью (СН) и сниженной ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$) для снижения госпитализации из-за СН и смерти, а также дапаглифлозин (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу СН [1].

Согласно инструкции по медицинскому применению, препарат валсартан+сакубитрил (Юперо®) применяется при ХСН с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по причине СН. Максимальное снижение риска наблюдается у пациентов с ФВ ЛЖ ниже нормы⁴. Препарат дапаглифлозин (Форсига®) показан взрослым пациентам с ХСН (II-IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА)) со снижен-

¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 11.12.2020 № 2081 "О внесении изменений в государственную программу Российской Федерации "Развитие здравоохранения" и признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации".

² Постановление Правительства Российской Федерации от 24 июля 2021г № 1254 "О внесении изменений в приложение № 10 к государственной программе Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.09.2022 № 639н "Об утверждении перечня лекарственных препаратов для медицинского применения в целях обеспечения в амбулаторных условиях лиц, находящихся под диспансерным наблюдением, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда, а также которым выполнены аортокоронарное шунтирование, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, в течение 2 лет с даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства".

⁴ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Юперо ЛП-003532 от 30.05.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7d0968ec-80cf-4d88-90a0-5a443682ebe1; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Форсига, ЛП-002596 от 16.03.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2819cf05-156f-4182-9751-4fa3357d9774; Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Джардинс® ЛП-002735 от 21.06.2022. Ссылка: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=020a8270-108a-4f8d-bdb6-43c9eead8e60.

⁵ Приложение 8 Постановления Правительства РФ от 26.12.2017 № 1640 (ред. от 24.07.2021) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения".

⁶ Государственная программа "Развитие здравоохранения" паспорт программы. Ссылка: <https://programs.gov.ru/Portal/files/download?id=9edd6d7c-1e2e-45d7-bff6-4907a78d1892>.

Таблица 1

**Расчет количества пациентов с ХСН среди получающих льготные препараты
по Программе лекарственного обеспечения в 2023-2024гг**

Показатель	Количество пациентов в Программе по показанию:				
	ОНМК	ИМ	АКШ	Ангиопластика	Катетерная абляция
Количество событий в 2019г, шт.	365564	187523	25552	36972	28347
Доля событий в 2019г, %	56,8%	29,0%	4,0%	5,7%	4,4%
Доля пациентов с ХСН	15%	24%	42%	75%	47%
Количество пациентов в Программе в 2023г, чел.	444783	227062	31087	44980	34488
Количество пациентов с ХСН в 2023г, чел.	67162	54495	12963	33735	16140
Общее число пациентов с ХСН в 2023г, чел.	184495				
Количество пациентов в Программе в 2024г, чел.	489262	249768	34195	49478	37936
Количество пациентов с ХСН в 2024г, чел.	73879	59944	14259	37109	17754
Общее число пациентов с ХСН в 2024г, чел.	202945				

Сокращения: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

**Частотное распределение пациентов с ХСН
по ФК NYHA, согласно данным исследования
ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [14]**

ФК NYHA	Распространённость
I ФК	22,70%
II ФК	47,40%
III ФК	25,10%
IV ФК	4,70%

Сокращения: ФК — функциональный класс, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

ной ФВ для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН⁴. Препарат эмпаглифлозин (Джардинс®) показан взрослым пациентам с ХСН (ФК II-IV по классификации NYHA) независимо от ФВ ЛЖ, с или без сахарного диабета 2 типа, для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу СН⁴. Таким образом, общим показанием при ХСН у препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин является ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК по классификации NYHA⁴.

В клинических исследованиях изучалось влияние препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин на сердечно-сосудистую смертность (ССС). Так, в исследовании PARADIGM-HF, в группе валсартан+сакубитрил отмечено снижение риска СССР на 20% по сравнению с эналаприлом (отношение рисков (ОР) =0,80; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,71-0,89) [6]. В исследовании EMPEROR-Reduced в группе эмпаглифлозина показано количественное снижение риска СССР при отсутствии статистической значимости на 8% по сравнению с плацебо (ОР =0,92; 95% ДИ 0,75-1,12) [7], однако все равно терапия эмпаглифлозином была

рассмотрена в данной работе, т.к. препарат присутствует в Перечне³, в исследовании DAPA-HF в группе дапаглифлозина показано снижение риска СССР на 18% по сравнению с плацебо (ОР =0,82; 95% ДИ 0,69-0,98) [8].

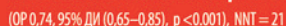
Задачей Программы является снижение смертности от БСК, следовательно в нее должны быть включены препараты, которые продемонстрировали свою эффективность по снижению риска СССР в клинических исследованиях. Учитывая различную эффективность и стоимость препаратов для лечения ХСН из Перечня³, целью данного исследования является оценка эффективности затрат на достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" и субъектов Российской Федерации при применении лекарственных препаратов валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин у пациентов с ХСНнФВ ≤40% с II-IV ФК NYHA. Оценивалась величина затрат на предотвращение одного случая смерти от сердечно-сосудистых причин, а также затраты на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в РФ и отдельных субъектах.

Материал и методы

Определение характеристик и численности целевой популяции пациентов

В качестве целевой популяции рассматривались российские пациенты, получившие в течение последних двух лет льготные лекарственные препараты согласно Программе льготного обеспечения пациентов, перенесшие ОНМК, ИМ, а также которым выполнены АКШ, ангиопластика коронарных артерий со стентированием и катетерная абляция по поводу ССЗ¹, и имеющие подтвержденный диагноз ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA. Согласно данным

форсига
(дапагліфозин) таблетки 10 мг



AstraZeneca 

Таблица 3

Расчет популяции пациентов в Программе лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, с диагнозом ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, в 2023-2024гг

Показатель	Значение	Источник
Количество пациентов с ХСН, чел.	184495	Расчетная величина
Доля пациентов с ХСНнФВ	24%	[14]
Доля пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ ФК NYHA II-IV	77%	[15]
Доля пациентов с СД 1 типа (исключены из расчета)	2,0%	[16]
Доля пациентов с СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² (исключены из расчета)	12,0%	
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ в 2023г, чел.	44279	Расчетная величина
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$, NYHA ФК II-IV в 2023г, чел.	34183	
Количество пациентов, которым показана терапия препаратами сравнения, в 2023г, чел.	29397	
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ в 2024г, чел.	48707	
Количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$, NYHA ФК II-IV в 2024г, чел.	37602	
Количество пациентов, которым показана терапия препаратами сравнения, в 2024г, чел.	32338	

Сокращения: СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Минздрава России на 01.09.2022 препаратами по программе обеспечены 652 тыс. пациентов⁷. Было сделано допущение, что в 2023г количество пациентов в Программе увеличится на 20% и составит 782,4 тыс., в 2024г увеличится ещё на 10% и составит — 860,4 тыс.

Количество пациентов, перенесших ОНМК, ИМ или получивших инвазивную кардиологическую помощь при остром коронарном синдроме, рассчитывалась пропорционально соответствующей заболеваемости в 2018г. Согласно данным Минздрава за 2018г было зарегистрировано 365564 пациента, перенесших инфаркт мозга или инсульт неуточненный, 187523 пациента, перенесших ИМ или повторный ИМ⁸, при этом было проведено 25552 АКШ, 36972 ангиопластики коронарных артерий проведено больным без ИМ⁹, количество катерных аблаций, проведённых в РФ в 2016г, составило 25712 процедур [9], исходя из предположения о ежегодном 5% росте выполняемых процедур в 2018г в РФ было выполнено 28347 процедур.

⁷ I Всероссийский экспертный Форум "Сердечно-сосудистые заболевания и продолжительность жизни" от 15 сентября 2022г. Ссылка <https://forum-vsp.ru/ssz/#schedule>, тайминг выступления: 43:29-47:10.

⁸ Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ "Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения" Минздрава России. Заболеваемость взрослого населения России в 2019 году с диагнозом, установленным впервые в жизни. Статистические материалы. Часть III. Москва 2020.

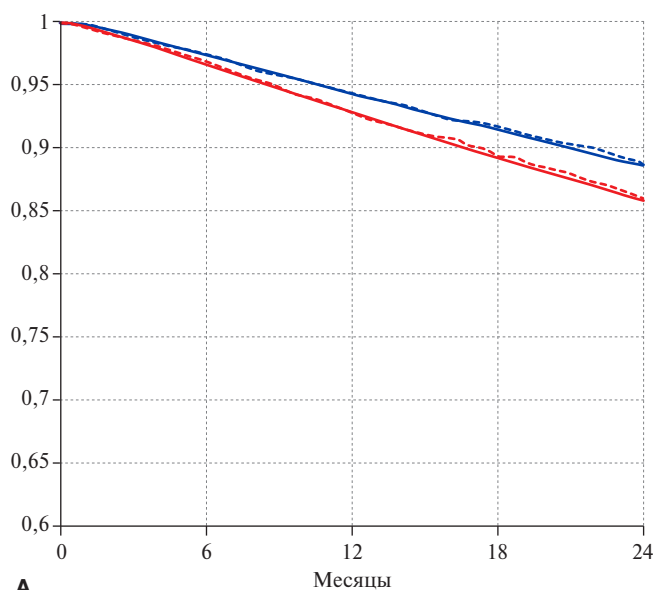
⁹ Данные Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации, представленные на заседании профильной комиссии Минздрава России по кардиологии под председательством главных внештатных специалистов кардиологов С.А. Бойцова и Е.В. Шляхто 17 апреля 2019г, в Санкт-Петербург. Презентация С.А. Бойцова, Е.В. Шляхто.

Далее для каждой нозологии рассчитывалось количество пациентов с ХСН. Так, согласно данным регистра РЕГИОН-М у 15,1% пациентов, перенёвших ОНМК, диагностирована ХСН [10], среди пациентов, перенесших ИМ, доля ХСН составила 24% [11]. Доля ХСН среди пациентов, которым была проведена катетерная абляция, была рассчитана на основании данных крупного международного регистра пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [12], согласно которым ХСН встречается в 33% случаев пароксизмальной, в 44% случаев персистирующей и в 56% случаев постоянной формы ФП, при этом распространённость форм ФП составила 26,5%, 23,8% и 49,6%, соответственно [12]. Таким образом, средняя доля ХСН при ФП составила 46,8%. Среди пациентов, перенёвших АКШ и ангиопластику, у 10,0% и 18,5%, соответственно, ФВ ЛЖ составляла $\leq 40\%$ [13]. Доля пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$, согласно клиническим рекомендациям ОССН-РКО-РНМОТ, составляет 24% [14]. Расчетная популяция пациентов с ХСН среди получающих льготные препараты согласно Программе лекарственного обеспечения пациентов в течение 2 лет, составит в 2023г 184,5 тыс., в 2024г — 202,9 тыс. пациентов (табл. 1).

Распределение пациентов по ФК NYHA согласно данным исследования ЭПОХА-Госпиталь-ХСН [14] представлено в таблице 2.

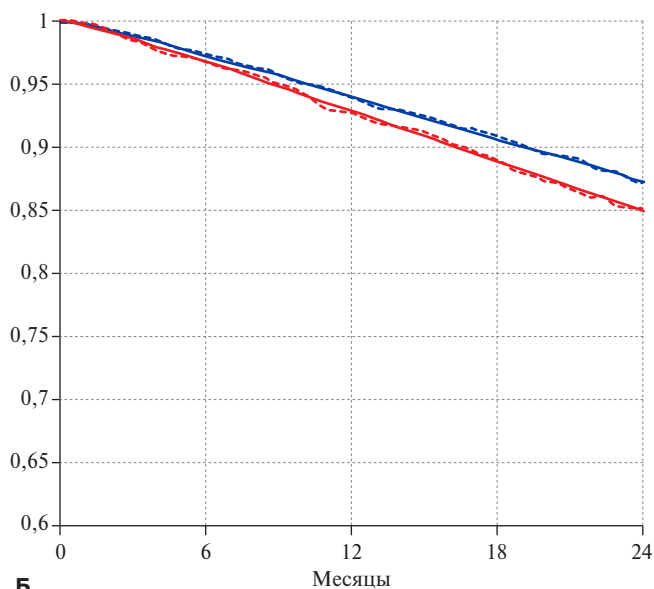
Таким образом, с учетом того, что доля пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ составляет 24% [14], популяция российских пациентов в Программе с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с II-IV ФК NYHA, составляет 34,3 тыс. человек. Из целевой популяции согласно исследованиям [6-8] были исключены 2% пациентов с сахарным диабетом первого типа и 12% пациентов со скоростью клубочковой фильтрации < 30 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, популяция пациентов в Программе лекарственного обеспечения, которым показана терапия препаратами сравнения, составляет 29,5 тыс. человек. Расчет целевой популяции представлен в таблице 3.



А

- Кривая КМ — валсартан/сакубитрил
- - - - - Аппроксимация — валсартан/сакубитрил
- Кривая КМ — контрольная группа
- - - - - Аппроксимация — контрольная группа



Б

- Кривая КМ — дапаглитфлозин
- - - - - Аппроксимация — дапаглитфлозин
- Кривая КМ — контрольная группа
- - - - - Аппроксимация — контрольная группа

Аналогичным образом проводился расчет популяций пациентов в Программе с ХСНнФВ $\leq 40\%$ с II-IV ФК NYHA, которым показана терапия препаратом валсартан+сакубитрил, дапаглитфлозин и эмпаглитфлозин в каждом отдельном регионе РФ. Количество пациентов, получивших лекарственное обеспечение по Программе в каждом отдельном регионе РФ в 2022г, рассчитывалось пропорционально количеству пациентов, получивших препараты по Программе в 2021г¹⁰.

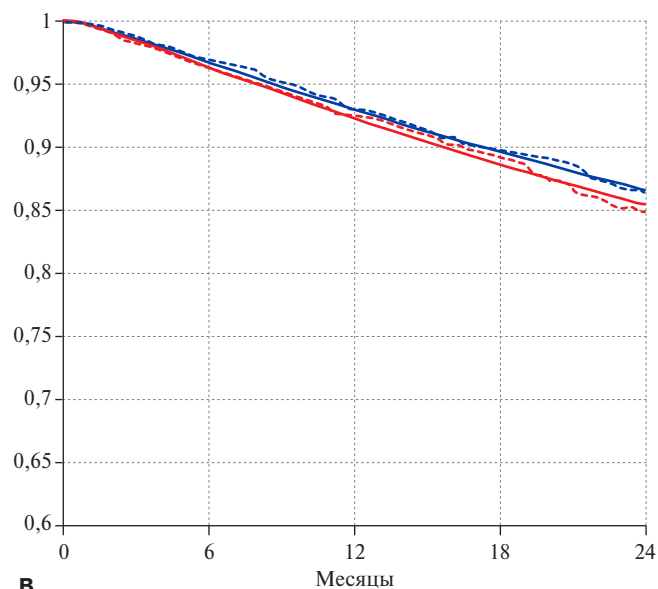
Расчет достижения целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" при применении различных видов терапии у целевой популяции пациентов

Основываясь на данных о численности постоянного населения в РФ на 1 января 2022г¹¹ и целевых показателей Государственной программы "Развитие здравоохранения" "снижение смертности населения от БСК" на 2022-2024гг⁶, рассчитывались абсолютные значения целевых показателей по снижению смертности от БСК за 2023-2024гг.

Была разработана модель Маркова, позволяющая оценить вероятность наступления смерти по причине ССЗ, а также понесенные затраты на лекарственную терапию для целевой популяции пациентов. Исходные

¹⁰ Аналитический обзор "Оценка численности контингента пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в 2021 году" ФГБУ "ЦНИИОИЗ" Минздрава России, Москва 2022.

¹¹ Федеральная служба госстатистики <https://rosstat.gov.ru/folder/12781>.



В

- Кривая КМ — эмпаглитфлозин
- - - - - Аппроксимация — эмпаглитфлозин
- Кривая КМ — контрольная группа
- - - - - Аппроксимация — контрольная группа

Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера.

Примечание: А) Кривые Каплана-Мейера времени до наступления сердечно-сосудистой смерти и аппроксимация кривых при терапии валсартан+сакубитрилом. Б) Кривые Каплана-Мейера времени до наступления сердечно-сосудистой смерти и аппроксимация кривых при терапии препаратом дапаглитфлозином. В) Кривые Каплана-Мейера времени до наступления сердечно-сосудистой смерти и аппроксимация кривых при терапии препаратом эмпаглитфлозином.

Сокращение: КМ — Каплана-Мейера.

Таблица 4

**Отпускные цены на препараты, используемые для расчетов затрат
на лекарственную терапию пациентов с диагнозом ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA, в 2023-2024гг**

МНН	Торговое наименование	Цена реестра ГРЛС, руб.	НДС	Средневзвешенная надбавка	Оптовая отпускная цена за уп. (с НДС), руб. [1]
Валсартан+сакубитрил	Юперо®	3858,64	10,00%	10,36%	4684,23
Дапаглифлозин	Форсига®	2167,51			2631,27
Эмпаглифлозин	Джардинс®	2378,70			2887,65

Сокращения: ГРЛС — Государственный реестр лекарственных средств, МНН — международное непатентованное название, НДС — налог на добавленную стоимость.

данные для моделирования были получены из опубликованных графиков кривых кумулятивного распределения вероятностей наступления события "сердечно-сосудистая смерть", представленных в публикациях результатов регистрационных исследований эффективности и безопасности для каждого препарата сравнения [6-8]. Были созданы наборы псевдоданных об исходе "сердечно-сосудистая смерть" на уровне индивидуального пациента с последующим построением кривых Каплана-Майера, и аппроксимация кривых проводилась согласно методу, описанному и валидированному в исследовании Diaby V, et al. [17]. Аппроксимация была проведена путём построения параметрических моделей выживаемости с использованием распределений: экспоненциального лог-логистического, лог-нормального распределения, Вейбулла, Гомпертца, гамма и обобщенного гамма распределения. Для дапаглифлозина наиболее корректное описание исходных кривых было у лог-логистического распределения, для эмпаглифлозина и валсартан+сакубитрил — у логнормального и обобщенного гамма распределения, соответственно (рис. 1).

Один цикл модели Маркова принимался равным 1/4 месяца, горизонт моделирования составил 2 года. Исходя из разности вероятности наступления сердечно-сосудистой смерти в конце цикла для каждого из препаратов сравнения относительно стандартной терапии, а также величины затрат на лекарственную терапию, рассчитывалось количество сердечно-сосудистых смертей, которые возможно предотвратить при применении каждого из препаратов сравнения в дополнение к стандартной терапии, а также необходимую для этого величину затрат. Расчеты затрат на терапию выполнены в рублёвых ценах 2023г¹².

Количество смертей, которые возможно дополнительно предотвратить при добавлении препаратов сравнения к стандартной терапии, рассчитывалось по формуле:

$$D = \sum_{j=1}^N P^*(HSt_j - HSc_d_j),$$

где D — количество дополнительно предотвращенных смертей, N — рассматриваемый временной го-

ризонт моделирования в количестве циклов, P — количество взрослых пациентов с подтвержденным диагнозом ХСНнФВ ≤40% с II-IV ФК NYHA, получающих лекарственное обеспечение по Программе, HSt_j — вероятность наступления смерти от ССЗ при стандартной терапии в j-й цикл согласно аппроксимации кривых выживания, HSc_{dj} — вероятность наступления смерти от ССЗ при терапии препаратом сравнения в дополнение к стандартной терапии в j-й цикл согласно аппроксимации кривых выживания.

Влияние применения препаратов сравнения на достижение целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" рассчитывалось как доля смертей, которые возможно предотвратить при применении препаратов сравнения в дополнение к стандартной терапии, по отношению к общему количеству смертей от БСК, которые необходимо предотвратить для выполнения целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в отчетном году.

Далее рассчитывалась величина затрат, необходимая для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти, а также затраты, необходимые для достижения 1% целевого показателя по снижению смертности от БСК при применении каждого из препаратов сравнения в целом по стране и отдельно в каждом регионе.

Отпускные цены на препараты валсартан+сакубитрил, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, входящие в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) и имеющие зарегистрированную предельную цену (на момент 15.11.2022)^{12,13}, рассчитывались с учетом налога на добавленную стоимость 10% и средневзвешенной оптовой надбавки 10,36%, рассчитанной на основании данных Федеральной Антимонопольной Службы о предельных размерах оптовых и рознич-

¹³ Информация о принятых субъектами Российской Федерации решений по изменению предельных размеров оптовых и розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов на лекарственные препараты, включенные в перечень ЖНВЛП, а также о субъектах Российской Федерации, не принявших такие решения по состоянию 12 июля 2022г. Ссылка: <https://fas.gov.ru/documents/687916>.

¹² Государственный реестр лекарственных средств. Ссылка: <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.

Таблица 5

**Расчет величины затрат на предотвращение одной смерти от БСК
у пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA в течение одного года терапии**

Показатель	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Валсартан+сакубитрил
Дополнительные сохраненные годы жизни (до наступления сердечно-сосудистой смерти) в расчете на одного пациента	0,012	0,008*	0,015
Величина затрат на лекарственные препараты в расчете на одного пациента, тыс. руб.	31763,07	34678,34	60611,38
Величина затрат для предотвращения одной сердечно-сосудистой смерти, млн руб.	2,63	4,43	3,99

Примечание: * — статистическая значимость по конечной точке "снижение сердечно-сосудистой смертности" не достигнута.

Таблица 6

**Оценка затрат на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК"
у пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA, получающих препараты
по Программе льготного обеспечения, в 2023-2024гг в РФ**

Показатель	Дапаглифлозин	Эмпаглифлозин	Валсартан+сакубитрил
Ожидаемое количество пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA в Программе в 2023г	29528		
Величина затрат на ЛП в 2023г, млн руб.	933,7	1019,4	1781,8
Возможное количество предотвращенных сердечно-сосудистых смертей 2023г	354	230*	446
% достижения целевого показателя в 2023г	0,64%	0,42%	0,81%
Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от БСК в 2023г, млн руб.	1451,5	2435,9	2197,9
Ожидаемое количество пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA в Программе в 2024г	32338		
Величина затрат на ЛП в 2024г, млн руб.	1027,1	1121,4	1960,0
Возможное количество предотвращенных смертей от сердечно-сосудистых осложнений 2024г	389	253*	491
% достижения целевого показателя в 2024г	2,49%	1,57%	3,09%
Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от БСК в 2024г, млн руб.	407,7	706,9	627,4

Примечание: * — статистическая значимость по конечной точке "снижение сердечно-сосудистой смертности" не достигнута.

Сокращения: БСК — болезни системы кровообращения, ЛП — лекарственный препарат, ФК — функциональный класс, ХСНнФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

ных надбавок к ценам на ЖНВЛП, установленных в субъектах РФ¹² и статистических данных о численности населения в регионах РФ в 2021г¹¹ в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ "ЦЭККМП"¹⁴ (табл. 4).

Результаты

В результате моделирования применения препаратов сравнения в дополнение к стандартной терапии пациентов с ХСНнФВ ≤40% с II-IV ФК NYHA была рассчитана величина затрат на предотвращение одной смерти от БСК в зависимости от применяемой терапии (табл. 5).

Расчет величины затрат на предотвращение одной смерти от БСК у пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA в течение одного года терапии

Приведенные расчёты показывают затраты, необходимые для предотвращения одного случая смер-

ти от БСК у пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA, на фоне терапии препаратом дапаглифлозин оказались меньше в сравнении с затратами на фоне терапии препаратами эмпаглифлозин и валсартан+сакубитрил на 68% и 52%, соответственно.

Затраты на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" Государственной программы "Развитие здравоохранения" при применении препаратов сравнения у пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события в 2023-2024гг на всей территории РФ и отдельно в регионах, приведены в таблицах 6-8.

Затраты на обеспечение всех пациентов в ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы льготного обеспечения за счет федеральной субсидии, препаратом дапаглифлозин ожидаемо оказались ниже, чем затраты на обеспечение данной группы пациентов препаратами эмпаглифлозин и валсартан+сакубитрил на 91% и 9%, соответственно, ввиду наименьшей стоимости дапа-

¹⁴ Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ "ЦЭККМП" Минздрава России от "29" декабря 2018г № 242-од. Ссылка: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>.

Таблица 7

Оценка затрат на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК"
у пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК НУНА, получающих препараты
по Программе льготного обеспечения, в 2023г в регионах РФ

	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение одного года, млн руб.			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил
РФ	0,64%	0,42%	0,81%	933,7	1019,4	1781,8	1451,5	2435,9	2197,9
Алтайский край	1,34%	0,87%	1,69%	13,4	14,6	25,6	10,0	16,8	15,1
Амурская область	5,86%	3,81%	7,39%	3,6	3,9	6,8	0,6	1,0	0,9
Архангельская область	1,21%	0,79%	1,53%	7,9	8,7	15,2	6,5	11,0	9,9
Астраханская область	1,40%	0,91%	1,76%	11,0	12,0	20,9	7,8	13,1	11,9
Белгородская область	1,65%	1,08%	2,08%	6,7	7,3	12,7	4,0	6,8	6,1
Брянская область	0,50%	0,32%	0,63%	10,1	11,1	19,3	20,4	34,3	30,9
Владимирская область	0,53%	0,35%	0,67%	4,6	5,0	8,7	8,6	14,4	13,0
Волгоградская область	1,17%	0,76%	1,47%	14,8	16,2	28,2	12,7	21,3	19,2
Вологодская область	0,87%	0,57%	1,10%	5,2	5,7	9,9	6,0	10,0	9,0
Воронежская область	0,52%	0,34%	0,65%	6,3	6,8	11,9	12,1	20,3	18,3
Еврейская АО	0,23%	0,15%	0,30%	0,7	0,8	1,4	3,1	5,2	4,7
Забайкальский край	2,31%	1,50%	2,91%	7,3	8,0	13,9	3,2	5,3	4,8
Ивановская область	4,03%	2,62%	5,08%	17,9	19,5	34,1	4,4	7,4	6,7
Иркутская область	1,16%	0,75%	1,46%	10,8	11,8	20,5	9,3	15,6	14,1
Кабардино-Балкарская Республика	4,07%	2,65%	5,13%	2,3	2,5	4,3	0,6	0,9	0,8
Калининградская область	3,35%	2,18%	4,22%	13,9	15,2	26,6	4,2	7,0	6,3
Калужская область	0,28%	0,18%	0,36%	1,8	1,9	3,4	6,3	10,5	9,5
Камчатский край	1,71%	1,11%	2,16%	2,4	2,6	4,5	1,4	2,3	2,1
Карачаево-Черкесская Республика	6,74%	4,39%	8,50%	0,9	1,0	1,7	0,1	0,2	0,2
Кемеровская область	1,04%	0,68%	1,31%	12,7	13,8	24,2	12,2	20,5	18,5
Кировская область	0,69%	0,45%	0,86%	5,4	5,9	10,2	7,8	13,1	11,9
Костромская область	1,00%	0,65%	1,26%	3,8	4,2	7,3	3,8	6,4	5,8
Краснодарский край	1,41%	0,91%	1,77%	34,0	37,1	64,9	24,2	40,6	36,6
Красноярский край	2,03%	1,32%	2,56%	25,2	27,5	48,1	12,4	20,8	18,8
Курганская область	1,43%	0,93%	1,80%	6,1	6,6	11,6	4,2	7,1	6,4
Курская область	0,40%	0,26%	0,50%	2,8	3,1	5,4	7,1	12,0	10,8
Ленинградская область	1,83%	1,19%	2,30%	13,0	14,1	24,7	7,1	11,9	10,7
Липецкая область	0,43%	0,28%	0,54%	5,0	5,4	9,5	11,6	19,4	17,5
Магаданская область	2,23%	1,45%	2,81%	1,6	1,7	3,0	0,7	1,2	1,1
Москва**	–	–	–	79,0	86,2	150,7	–	–	–
Московская область	1,37%	0,89%	1,72%	37,0	40,4	70,7	27,1	45,4	41,0
Мурманская область	0,72%	0,47%	0,91%	2,3	2,5	4,3	3,1	5,3	4,8
Ненецкий АО	0,30%	0,20%	0,38%	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2
Нижегородская область	0,90%	0,58%	1,13%	18,8	20,6	35,9	21,0	35,2	31,8
Новгородская область	0,64%	0,42%	0,81%	3,1	3,4	6,0	4,9	8,2	7,4
Новосибирская область	2,40%	1,56%	3,03%	31,2	34,0	59,5	13,0	21,8	19,7
Омская область	2,10%	1,36%	2,64%	15,6	17,0	29,8	7,4	12,5	11,3
Оренбургская область	3,70%	2,41%	4,66%	18,8	20,6	35,9	5,1	8,5	7,7
Орловская область	0,77%	0,50%	0,97%	4,4	4,8	8,3	5,6	9,5	8,5
Пензенская область	2,62%	1,71%	3,31%	15,1	16,5	28,8	5,8	9,7	8,7
Пермский край***	–	–	–	24,1	26,3	45,9	–	–	–
Приморский край**	–	–	–	7,9	8,6	15,1	–	–	–
Псковская область	27,69%	18,02%	34,90%	4,4	4,8	8,4	0,2	0,3	0,2
Республика Адыгея	0,39%	0,25%	0,49%	2,1	2,3	4,0	5,4	9,1	8,2
Республика Алтай	0,95%	0,62%	1,19%	0,7	0,8	1,3	0,7	1,2	1,1

Таблица 7. Продолжение

	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение одного года, млн руб.			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил
Республика Башкортостан	1,41%	0,92%	1,78%	21,2	23,2	40,5	15,0	25,2	22,7
Республика Бурятия	0,53%	0,34%	0,67%	6,4	7,0	12,2	12,1	20,4	18,4
Республика Дагестан	0,55%	0,36%	0,69%	2,6	2,8	5,0	4,7	8,0	7,2
Республика Ингушетия	15,83%	10,30%	19,95%	8,4	9,1	15,9	0,5	0,9	0,8
Республика Калмыкия	1,40%	0,91%	1,77%	1,1	1,2	2,1	0,8	1,3	1,2
Республика Карелия	1,06%	0,69%	1,34%	3,3	3,6	6,4	3,1	5,3	4,8
Республика Коми	1,70%	1,10%	2,14%	4,2	4,5	7,9	2,5	4,1	3,7
Республика Крым**	–	–	–	7,6	8,3	14,5	–	–	–
Республика Марий Эл	2,54%	1,65%	3,20%	6,2	6,7	11,8	2,4	4,1	3,7
Республика Мордовия	11,64%	7,57%	14,67%	3,7	4,0	7,0	0,3	0,5	0,5
Республика Тыва	1,17%	0,76%	1,47%	3,1	3,4	5,9	2,6	4,4	4,0
Республика Саха/Якутия	1,26%	0,82%	1,59%	0,7	0,7	1,3	0,5	0,9	0,8
Республика Северная Осетия-Алания	2,36%	1,53%	2,97%	36,0	39,3	68,7	15,3	25,6	23,1
Республика Татарстан	6,87%	4,47%	8,66%	3,1	3,4	5,9	0,4	0,8	0,7
Республика Хакасия	1,05%	0,69%	1,33%	3,8	4,2	7,3	3,6	6,1	5,5
Ростовская область	0,83%	0,54%	1,05%	17,5	19,1	33,5	21,0	35,3	31,8
Рязанская область	0,63%	0,41%	0,80%	3,8	4,2	7,3	6,1	10,2	9,2
Самарская область	2,38%	1,55%	3,00%	28,7	31,3	54,8	12,1	20,2	18,3
Санкт-Петербург	0,81%	0,53%	1,02%	34,8	38,0	66,4	43,1	72,3	65,3
Саратовская область	3,47%	2,26%	4,37%	42,8	46,7	81,7	12,3	20,7	18,7
Сахалинская область	20,25%	13,17%	25,52%	5,9	6,4	11,2	0,3	0,5	0,4
Свердловская область	0,82%	0,53%	1,03%	36,8	40,2	70,2	45,0	75,5	68,1
Севастополь	0,63%	0,41%	0,79%	3,5	3,8	6,6	5,5	9,3	8,3
Смоленская область**	–	–	–	7,0	7,7	13,4	–	–	–
Ставропольский край	7,04%	4,58%	8,88%	8,7	9,5	16,7	1,2	2,1	1,9
Тамбовская область	0,90%	0,59%	1,14%	5,9	6,5	11,3	6,6	11,0	9,9
Тверская область	0,12%	0,08%	0,16%	1,6	1,8	3,1	13,0	21,8	19,7
Томская область	2,30%	1,50%	2,90%	10,2	11,1	19,5	4,4	7,4	6,7
Тульская область	1,36%	0,89%	1,72%	9,8	10,8	18,8	7,2	12,1	10,9
Тюменская область	1,20%	0,78%	1,52%	6,6	7,2	12,6	5,5	9,2	8,3
Удмуртская Республика	2,40%	1,56%	3,02%	13,5	14,7	25,7	5,6	9,4	8,5
Ульяновская область	0,70%	0,46%	0,89%	5,4	5,9	10,4	7,7	13,0	11,7
Хабаровский край	1,19%	0,78%	1,50%	12,0	13,1	22,9	10,1	16,9	15,2
Ханты-Мансийский АО — Югра	8,23%	5,35%	10,37%	24,5	26,8	46,8	3,0	5,0	4,5
Челябинская область	1,78%	1,16%	2,24%	25,6	28,0	48,9	14,4	24,2	21,9
Чеченская Республика***	–	–	–	1,1	1,2	2,1	–	–	–
Чувашская Республика	1,63%	1,06%	2,05%	7,0	7,6	13,3	4,3	7,2	6,5
Чукотский АО***	–	–	–	0,2	0,2	0,3	–	–	–
Ямало-Ненецкий АО	5,80%	3,77%	7,31%	4,1	4,5	7,9	0,7	1,2	1,1
Ярославская область	0,79%	0,51%	0,99%	5,1	5,5	9,7	6,5	10,8	9,8

Примечание: * — целевой показатель, ** — региональный целевой показатель "снижение смертности населения от БСК" не был обновлен в региональных нормативно-правовых актах после изменения одноименного общероссийского показателя; *** — показатель "снижение смертности населения от БСК" в 2022–2024гг остается без динамики, оценку влияния провести не представляется возможным.

Сокращения: ЛП — лекарственный препарат, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦП — целевой показатель.

глифлозина. При этом затраты на препарат валсартан+сакубитрил значительно превысили затраты на терапию препаратами дапаглифлозин и эмпаглифлозин.

Максимальное возможное количество предотвращенных смертей от сердечно-сосудистых причин достигается на фоне лечения валсартан+сакубитрил, при этом оно оказалось сопоставимым с таковым

Таблица 8

Оценка затрат на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК"
у пациентов с ХСНнФВ ≤40% II-IV ФК NYHA, получающих препараты
по Программе льготного обеспечения, в 2024г в регионах РФ

	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение одного года, млн руб.			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил
РФ	2,49%	1,57%	3,09%	1014,5	1107,2	1937,0	407,7	706,9	627,4
Алтайский край	1,47%	0,92%	1,82%	14,6	15,9	27,8	9,9	17,2	15,3
Амурская область	3,78%	2,38%	4,69%	3,9	4,2	7,4	1,0	1,8	1,6
Архангельская область	1,33%	0,84%	1,65%	8,6	9,4	16,5	6,5	11,3	10,0
Астраханская область	1,12%	0,70%	1,39%	11,9	13,0	22,8	10,7	18,5	16,4
Белгородская область	0,26%	0,16%	0,32%	7,2	7,9	13,8	28,1	48,7	43,2
Брянская область	1,84%	1,16%	2,28%	11,0	12,0	21,0	6,0	10,4	9,2
Владимирская область	0,58%	0,37%	0,72%	5,0	5,4	9,5	8,5	14,7	13,1
Волгоградская область	1,28%	0,81%	1,59%	16,1	17,6	30,7	12,6	21,8	19,3
Вологодская область	0,96%	0,60%	1,19%	5,6	6,2	10,8	5,9	10,2	9,1
Воронежская область	0,08%	0,05%	0,10%	6,8	7,4	13,0	83,8	145,4	129,0
Еврейская АО	0,25%	0,16%	0,32%	0,8	0,9	1,5	3,1	5,3	4,7
Забайкальский край	1,87%	1,18%	2,32%	7,9	8,7	15,2	4,2	7,4	6,5
Ивановская область	4,31%	2,72%	5,35%	19,4	21,2	37,1	4,5	7,8	6,9
Иркутская область	0,95%	0,60%	1,18%	11,7	12,8	22,3	12,4	21,4	19,0
Кабардино-Балкарская Республика	4,25%	2,68%	5,27%	2,4	2,7	4,7	0,6	1,0	0,9
Калининградская область	3,69%	2,32%	4,57%	15,2	16,5	28,9	4,1	7,1	6,3
Калужская область	0,42%	0,26%	0,52%	1,9	2,1	3,7	4,7	8,1	7,2
Камчатский край	2,49%	1,57%	3,09%	2,5	2,8	4,9	1,0	1,8	1,6
Карачаево-Черкесская Республика	9,28%	5,83%	11,51%	1,0	1,1	1,9	0,1	0,2	0,2
Кемеровская область	1,18%	0,74%	1,46%	13,8	15,0	26,3	11,7	20,2	18,0
Кировская область	1,51%	0,95%	1,87%	5,8	6,4	11,1	3,9	6,7	6,0
Костромская область	1,45%	0,91%	1,80%	4,1	4,5	7,9	2,9	4,9	4,4
Краснодарский край	2,07%	1,30%	2,57%	36,9	40,3	70,5	17,9	31,0	27,5
Красноярский край	2,23%	1,40%	2,76%	27,4	29,9	52,3	12,3	21,3	18,9
Курганская область	10,94%	6,89%	13,58%	6,6	7,2	12,6	0,6	1,0	0,9
Курская область	0,43%	0,27%	0,54%	3,1	3,4	5,9	7,1	12,3	10,9
Ленинградская область	1,99%	1,25%	2,47%	14,1	15,4	26,9	7,1	12,3	10,9
Липецкая область	0,25%	0,16%	0,31%	5,4	5,9	10,3	21,8	37,7	33,5
Магаданская область	3,14%	1,98%	3,89%	1,7	1,9	3,3	0,5	1,0	0,8
Москва**	–	–	–	85,8	93,7	163,9	–	–	–
Московская область	1,50%	0,94%	1,86%	40,2	43,9	76,9	26,8	46,5	41,3
Мурманская область	0,78%	0,49%	0,97%	2,4	2,7	4,7	3,1	5,4	4,8
Ненецкий АО	0,30%	0,20%	0,38%	0,0	0,0	0,1	0,1	0,2	0,2
Нижегородская область	0,98%	0,62%	1,22%	20,5	22,3	39,1	20,8	36,1	32,1
Новгородская область	0,74%	0,46%	0,92%	3,4	3,7	6,5	4,6	8,0	7,1
Новосибирская область	2,63%	1,65%	3,26%	33,9	36,9	64,6	12,9	22,3	19,8
Омская область	2,29%	1,44%	2,85%	16,9	18,5	32,3	7,4	12,8	11,4
Оренбургская область	2,71%	1,71%	3,37%	20,5	22,3	39,1	7,5	13,1	11,6
Орловская область	0,51%	0,32%	0,63%	4,7	5,2	9,0	9,3	16,2	14,4
Пензенская область	3,82%	2,40%	4,74%	16,4	17,9	31,3	4,3	7,4	6,6
Пермский край***	–	–	–	26,2	28,6	50,0	–	–	–
Приморский край**	–	–	–	8,6	9,4	16,4	–	–	–
Псковская область	30,36%	19,10%	37,66%	4,8	5,2	9,1	0,2	0,3	0,2
Республика Адыгея	0,42%	0,27%	0,53%	2,3	2,5	4,4	5,4	9,4	8,3
Республика Алтай	1,44%	0,91%	1,79%	0,8	0,8	1,4	0,5	0,9	0,8

Таблица 8. Продолжение

	% достижения ЦП*			Величина затрат на ЛП в течение одного года, млн руб.			Величина затрат, необходимая для достижения 1% снижения смертности от ССЗ, млн руб.		
	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил	Дапагли-флозин	Эмпагли-флозин	Валсартан+сакубитрил
Республика Башкортостан	1,55%	0,98%	1,92%	23,1	25,2	44,0	14,9	25,8	22,9
Республика Бурятия	0,59%	0,37%	0,73%	7,0	7,6	13,3	11,9	20,6	18,2
Республика Дагестан	0,60%	0,38%	0,74%	2,8	3,1	5,4	4,7	8,2	7,2
Республика Ингушетия	17,32%	10,90%	21,49%	9,1	9,9	17,3	0,5	0,9	0,8
Республика Калмыкия	2,03%	1,27%	2,51%	1,2	1,3	2,3	0,6	1,0	0,9
Республика Карелия	1,18%	0,74%	1,46%	3,6	4,0	6,9	3,1	5,4	4,8
Республика Коми	0,16%	0,10%	0,19%	4,5	4,9	8,6	29,0	50,3	44,6
Республика Крым**	–	–	–	8,3	9,0	15,8	–	–	–
Республика Марий Эл	2,77%	1,75%	3,44%	6,7	7,3	12,8	2,4	4,2	3,7
Республика Мордовия	19,17%	12,05%	23,78%	4,0	4,4	7,7	0,2	0,4	0,3
Республика Тыва	1,30%	0,81%	1,61%	3,4	3,7	6,4	2,6	4,5	4,0
Республика Саха/Якутия	1,06%	0,67%	1,32%	0,7	0,8	1,4	0,7	1,2	1,0
Республика Северная Осетия-Алания	2,57%	1,62%	3,19%	39,1	42,7	74,6	15,2	26,3	23,4
Республика Татарстан	8,01%	5,04%	9,94%	3,4	3,7	6,4	0,4	0,7	0,6
Республика Хакасия	1,55%	0,98%	1,92%	4,1	4,5	7,9	2,7	4,6	4,1
Ростовская область	0,75%	0,48%	0,94%	19,0	20,8	36,4	25,2	43,8	38,8
Рязанская область	0,93%	0,59%	1,16%	4,2	4,6	8,0	4,5	7,8	6,9
Самарская область	2,61%	1,64%	3,23%	31,2	34,0	59,5	12,0	20,7	18,4
Санкт-Петербург	0,70%	0,44%	0,87%	37,8	41,3	72,2	54,2	94,0	83,4
Саратовская область	3,81%	2,40%	4,72%	46,5	50,8	88,8	12,2	21,2	18,8
Сахалинская область	30,56%	19,22%	37,90%	6,4	7,0	12,2	0,2	0,4	0,3
Свердловская область	1,44%	0,90%	1,78%	40,0	43,6	76,3	27,8	48,2	42,8
Севастополь	1,10%	0,69%	1,36%	3,8	4,1	7,2	3,4	5,9	5,3
Смоленская область**	–	–	–	7,6	8,3	14,6	–	–	–
Ставропольский край	6,85%	4,31%	8,50%	9,5	10,4	18,1	1,4	2,4	2,1
Тамбовская область	1,48%	0,93%	1,83%	6,5	7,1	12,3	4,4	7,6	6,7
Тверская область	0,11%	0,07%	0,14%	1,8	1,9	3,4	16,1	27,9	24,8
Томская область	1,31%	0,82%	1,63%	11,1	12,1	21,1	8,5	14,7	13,0
Тульская область	1,50%	0,94%	1,86%	10,7	11,7	20,4	7,1	12,4	11,0
Тюменская область	1,32%	0,83%	1,64%	7,2	7,8	13,7	5,4	9,4	8,4
Удмуртская Республика	2,63%	1,66%	3,27%	14,6	16,0	27,9	5,6	9,6	8,5
Ульяновская область	3,58%	2,25%	4,44%	5,9	6,4	11,3	1,6	2,9	2,5
Хабаровский край	1,74%	1,10%	2,16%	13,0	14,2	24,9	7,5	12,9	11,5
Ханты-Мансийский АО — Югра	9,08%	5,72%	11,27%	26,6	29,1	50,9	2,9	5,1	4,5
Челябинская область	1,95%	1,22%	2,41%	27,9	30,4	53,2	14,3	24,8	22,0
Чеченская Республика***	–	–	–	1,2	1,3	2,2	–	–	–
Чувашская Республика	1,78%	1,12%	2,21%	7,6	8,3	14,5	4,3	7,4	6,6
Чукотский АО***	–	–	–	0,2	0,2	0,4	–	–	–
Ямало-Ненецкий АО	6,12%	3,85%	7,59%	4,5	4,9	8,6	0,7	1,3	1,1
Ярославская область	0,86%	0,54%	1,06%	5,5	6,0	10,5	6,4	11,2	9,9

Примечание: * — целевой показатель, ** — региональный целевой показатель "снижение смертности населения от БСК" не был обновлен в региональных нормативно-правовых актах после изменения одноименного общероссийского показателя; *** — показатель "снижение смертности населения от БСК" в 2022-2024гг остается без динамики, оценку влияния провести не представляется возможным.

Сокращения: ЛП — лекарственный препарат, РФ — Российская Федерация, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЦП — целевой показатель.

с препаратом дапаглифлозин. Эмпаглифлозин продемонстрировал значительно меньшее количество предотвращенных смертей от сердечно-сосудистых причин, по сравнению с препаратами сравнения.

Также важно учитывать тот факт, что по результатам клинического исследования EMPEROR-Reduced, на фоне терапии препаратом эмпаглифлозин не было продемонстрировано статистически значимого сни-

жения ССС у пациентов с ХСНнФВ, что не позволяет прогнозировать снижение ССС при применении данного препарата [7].

Затраты на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" при применении препаратов сравнения у пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события в 2023-2024гг, оказались наименьшими при применении дапаглифлозина, при этом данные затраты на дапаглифлозине оказались на 51% и 68% ниже затрат на эмпаглифлозине и валсартан+сакубитрил, соответственно.

Хотя терапия препаратом валсартан+сакубитрил приводит к большему количеству предотвращенных случаев смертности от сердечно-сосудистых причин по сравнению с дапаглифлозином (на 26,8%), однако величина затрат на терапию целевой популяции пациентов с ХСНнФВ препаратом валсартан+сакубитрил превышает затраты в сравнении с терапией препаратом дапаглифлозин практически вдвое (на 90,8%), что делает данную альтернативу менее предпочтительной в условиях ограниченного бюджета. Применение препарата эмпаглифлозин сопряжено со средними затратами и значительно меньшим количеством предотвращенных случаев ССС и потому является наименее целесообразной схемой терапии. Полученные результаты одинаково применимы как в стране в целом, так и к отдельным регионам.

Обсуждение

Включение в Программу лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, новых препаратов ставит перед региональными органами исполнительной власти в сфере здравоохранения вопрос о рациональном расходовании средств федеральной субсидии, выделяемой на финансирование Программы. В первую очередь должны учитываться необходимость обеспечения максимального количества пациентов, а также выполнение целей, стоящих перед регионом в рамках региональных программ "Развитие здравоохранения", в особенности, когда речь идет о закупках относительно дорогостоящих препаратов.

Настоящий анализ показывает, что из трех новых относительно дорогостоящих препаратов, включенных в Программу — дапаглифлозина, эмпаглифлозина и валсартан+сакубитрил, только дапаглифлозин и валсартан+сакубитрил в клинических исследованиях продемонстрировали снижение сердечно-со-

судистой смерти, а значит способны прогнозируемо снижать смертность от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ХСНнФВ. При этом, в рамках фиксированного бюджета, дапаглифлозин позволяет обеспечить максимальное количество пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA и достичь максимального значения показателя "снижение смертности населения от БСК".

Обеспечение всех пациентов в ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, получающих препараты в рамках Программы, препаратом дапаглифлозин потребует 9,2% от размера ежегодно выделяемой субсидии (10,15 млрд руб.) в 2023г, эмпаглифлозин — 17,6%, валсартан+сакубитрил — 10%, что необходимо учитывать при планировании общих расходов в рамках Программы.

Таким образом, учитывая вышесказанное, представляется целесообразным максимально широкое применение дапаглифлозина для терапии пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA в рамках Программы лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события, в особенности, при ограниченных финансовых возможностях региона. Применение валсартан+сакубитрил возможно рекомендовать в регионах, имеющих избыточное финансирование в рамках выделяемых на Программу субсидий. Применение эмпаглифлозина является наименее рациональной альтернативой.

Заключение

Таким образом, применение препарата дапаглифлозин характеризуется наименьшими затратами на терапию в популяции пациентов с ХСНнФВ $\leq 40\%$ II-IV ФК NYHA, а также наименьшими затратами на одну предотвращенную сердечно-сосудистую смерть и на достижение 1% целевого показателя "снижение смертности населения от БСК" в 2023-2024гг по сравнению с применением препаратов эмпаглифлозин и валсартан+сакубитрил. Следовательно, применение дапаглифлозина для лечения ХСНнФВ является экономически наиболее целесообразным и может быть рекомендовано для приоритетного применения в условиях российской системы здравоохранения и, в частности, в рамках Программы лекарственного обеспечения пациентов, перенесших острые сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность. Публикация результатов исследования при поддержке компании Астразенка Фармасьютикалз.

Литература/References

1. 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.
2. Reznik EV, Nikitin IG. Algorithm for the treatment of patients with chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018;8(2):85-99. (In Russ.) Резник Е.В., Никитин И.Г. Алгоритм лечения больных с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Архивъ внутренней медицины. 2018;8(2):85-99. doi:10.20514/2226-6704-2018-8-2-85-99.
3. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data met analysis. Eur. Heart J. 2012;33(14):1750e7. doi:10.1093/eurheartj/ehr254.
4. Hummel SL, Pauli NP, Krumholz HM, et al. Thirty-day outcomes in Medicare patients with heart failure at heart transplant centers. Circ Heart Fail. 2010;3(2):244-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.884098.
5. Drapkina OM, Boytsov SA, Omelyanovskiy VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О.М., Бойцов С.А., Омеляновский В.В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической сердечной недостаточностью, в Российской Федерации. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
6. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077.
7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-24. doi:10.1056/NEJMoa2022190.
8. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
9. Bokeria LA, Gudkova RG. Cardiovascular surgery — 2011. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Thoracic and cardiovascular surgery. 2012;6:24-57. (In Russ.) Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2011. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2012;6:24-57. EDN RSGNGT.
10. Tolpygina SN, Zagrebelny AV, Chernysheva MI, et al. Long-term survival of patients after cerebrovascular accident with prior coronary artery disease: data from the outpatient stage of REGION-M registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2022;21(8):3288. (In Russ.) Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И. и др. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения и имевших ишемическую болезнь сердца по данным амбулаторного этапа наблюдения регистра РЕГИОН-М. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2022;21(8):3288. doi:10.15829/1728-8800-2022-3288.
11. Boytsov SA, Shakhnovich RM, Erlikh AD, et al. Registry of Acute Myocardial Infarction. REGION-MI — Russian Registry of Acute Myocardial Infarction. Kardiologiya. 2021;61(6):41-51. (In Russ.) Бойцов С.А., Шахнович Р.М., Эрлих А.Д. и др. Регистр острого инфаркта миокарда. РЕГИОН-ИМ — Российский РЕГИСТР Острого и Инфаркта миокарда. Кардиология. 2021;61(6):41-51. doi:10.18087/cardio.2021.6.n1595.
12. Chiang CE, Naditch-Brülé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(4):632-9. doi:10.1161/CIRCEP.112.970749.
13. Korobov VV, Akberov RF, Sharafiev AZ, Makhmutov RF. Experience in the use of endovascular methods of treatment in patients with coronary heart disease. Kazan Medical Journal. 2006;87(6):423-8. (In Russ.) Коробов В.В., Акберов Р.Ф., Шарафеев А.З., Махмудов Р.Ф. Опыт применения эндоваскулярных методов лечения у больных ишемической болезнью сердца. Казанский медицинский журнал. 2006;87(6):423-8. EDN KZVZGH.
14. Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158. doi:10.18087/cardio.2475.
15. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;8(7):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):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
16. Bassi NS, Ziaieian B, Yancy CW, et al. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. JAMA Cardiol. 2020;5(8):948-51.
17. Diaby V, Adunlin G, Montero AJ. Survival modeling for the estimation of transition probabilities in model-based economic evaluations in the absence of individual patient data: a tutorial. Pharmacoeconomics. 2014;32(2):101-8.



Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы и перспективы

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.

Хронотерапия артериальной гипертонии остается предметом споров на протяжении последнего десятилетия. Ряд проведенных до 2019г исследований позволил предположить, что назначение препаратов в вечернее время обладает преимуществами по сравнению с утренним как в отношении нормализации артериального давления и его суточного ритма, так и в отношении риска неблагоприятных исходов. Часть из этих исследований не была спланирована для такого анализа, а часть имеет существенные ограничения, затрудняющие их интерпретацию. Опубликованные в последние 2 года результаты исследований HARMONY и TIME не подтвердили никаких преимуществ вечернего приема препаратов по сравнению с утренним, но показали его безопасность. При выборе стратегии антигипертензивной терапии необходимо руководствоваться антигипертензивной эффективностью, продолжительностью и стабильностью эффекта и приверженностью, в связи с чем оптимален однократный режим приема двойной или тройной фиксированной комбинации препаратов длительного действия в часы, удобные для пациента.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, ночная гипертония, хронотерапия, хронофармакология, фиксированные комбинации, вечерний прием препаратов.

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 им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0002-5873-

1768, Троицкая Е. А.* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева Медицинского института, ORCID: 0000-0003-1756-7583.

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

АГ — артериальная гипертония, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ГХТ — гидрохлоротиазид, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — конечная точка, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХТ — хронотерапия.

Рукопись получена 14.02.2023

Рецензия получена 10.03.2023

Принята к публикации 13.03.2023



Для цитирования: Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А. Хронотерапия артериальной гипертонии: современное состояние проблемы и перспективы. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5395. doi:10.15829/1560-4071-2023-5395. EDN PIOWOO

Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects

Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.

Chronotherapy for hypertension has been a topic of debate over the past decade. A number of studies up to 2019 suggested that prescribing drugs in the evening has advantages compared to morning, both in terms of normalization of blood pressure and its circadian rhythm, as well as in terms of the risk of adverse outcomes. Some of these studies were not designed for such an analysis, and some have significant limitations that make their interpretation difficult. The results of the HARMONY and TIME studies published in the last 2 years did not confirm any advantage of taking drugs in the evening compared to the morning, but showed its safety. Selection of antihypertensive therapy should be guided by antihypertensive efficacy, duration and stability of the effect, as well as medical adherence. Therefore, a single intake of double or triple fixed-dose combination of long-acting agents at hours convenient for the patient is optimal.

Keywords: hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, nocturnal hypertension, chronotherapy, chronopharmacology, fixed-dose combinations, night-time dosing.

Relationships and Activities: none.

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Troitskaya E. A.* ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Corresponding author:

trelen@yandex.ru

Received: 14.02.2023 **Revision Received:** 10.03.2023 **Accepted:** 13.03.2023

For citation: Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A. Chronotherapy of hypertension: current state of the problem and prospects. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5395. doi:10.15829/1560-4071-2023-5395. EDN PIOWOO

Артериальная гипертония (АГ) остается одним из главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых осложнений, являясь причиной 7,7-10,4 млн преждевременных смертей ежегодно [1, 2]. В среднем по миру лишь около трети всех пациентов с АГ получают антигипертензивную терапию (АГТ) и лишь

10% контролируют артериальное давление (АД) [3]. Даже в странах с наилучшими показателями охват населения терапией составлял в большинстве случаев ~80%, а частота контроля АД не >70% [4]. В Российской Федерации в 2019г частота АГ для лиц в возрасте 30-79 лет составила 41,2% для жен-

Ключевые моменты

- Вечерний прием препаратов при артериальной гипертензии по сравнению с утренним обладает спорной эффективностью и подтвержденной безопасностью.
- Преимущественное применение пролонгированных форм позволяет не принимать в расчет вероятные небольшие преимущества хронотерапии в отношении суточного ритма артериального давления.
- Большинство работ, демонстрирующих преимущества хронотерапии артериальной гипертензии в отношении неблагоприятных исходов, имеют методологические нарушения и опровергаются результатами исследования TIME.
- В основе эффективной антигипертензивной терапии — выбор оптимальных препаратов и поддержание приверженности к лечению, а не время приема лекарств.

Key messages

- The evening intake of drugs for arterial hypertension in comparison with the morning has a controversial efficacy and proven safety.
- The predominant use of prolonged forms makes it possible not to take into account the likely small advantages of chronotherapy in relation to the circadian rhythm of blood pressure.
- Most of the works demonstrating the advantages of chronotherapy of arterial hypertension in relation to adverse outcomes have methodological violations and are refuted by the results of the TIME study.
- The basis of effective antihypertensive therapy is the choice of optimal drugs and maintaining adherence to treatment, not the time of taking medications.

щин и 47,3% для мужчин, осведомленность о заболевании — соответственно, 80,9% и 67%, частота назначения АГТ — 57% и 42,6%, а контроль АГ лишь 21,4% и 14,1% [5]. Современные стратегии лечения АГ, почти исключительно направленные на нормализацию клинического АД [6-8], к сожалению, не полностью устраняют риск, связанный с повышенным АД. Накапливается все больше доказательств ассоциации неблагоприятного прогноза с ночной АГ, недостаточным снижением АД в ночное время (далее нон-диппинг) и величиной утреннего подъема АД [9-12]. В связи с этим многим исследователям кажется привлекательной идея повышения эффективности терапии и уменьшения количества побочных эффектов и необходимых препаратов за счет их назначения в соответствии с естественным ритмом колебаний АД и изменений концентраций его регуляторов — так называемая хронотерапия (ХТ), концепция которой начала разрабатываться еще в 80-х годах XXв и стремительно набрала популярность в последние 10 лет [13]. Относительные преимущества и недостатки такого подхода в лечении АГ активно обсуждаются, но единого мнения нет до сих пор. Опубликованные в последние несколько лет результаты крупных проспективных рандомизированных клинических исследований (РКИ) всколыхнули новую волну дискуссий. В обзоре суммируются результаты основных исследований ХТ АГ и ее влияния на суточный профиль АД и сердечно-сосудистые исходы.

Понятие о хронотерапии

Определение

ХТ — одна из основных и наиболее изученных областей хрономедицины, которая подразумевает индивидуальный режим приема препаратов в соответствии с естественными ритмами организма и особенностями поведения с целью усиления преимуществ и минимизации нежелательных эффектов лекарств в течение суток [14]. В хрономедицине АГ рассматривается как следствие нарушения суточного ритма колебаний АД, соответственно, целями ХТ являются нормализация дневного и ночного АД и "перевод" нарушенного суточного ритма в нормальный [15]. Основное значение при выборе стратегии и оценки эффективности имеют особенности суточного профиля АД (ночное АД, его чрезмерный утренний подъем или нарушение ночного снижения) и циклические детерминанты фармакокинетики и фармакодинамики антигипертензивных препаратов (АГП). Хронотерапевтический подход базируется на выборе оптимальной дозы и времени приема стандартной формы препарата или использовании специальных лекарственных форм с контролируемым началом действия ("controlled-onset") и с замедленным высвобождением ("extended-release") [16]. Для выбора оптимального времени приема препарата при суточном мониторинговании изучают циркадный профиль АД и назначают препараты с учетом пиков АД так, чтобы максимальный эффект приходился на периоды с наибольшими значениями. Еще одним методом является определение хроночувствительности к препарату, на основании его назначения в разное время суток и проведения клинико-фармакологи-

ческих исследований в течение нескольких дней. Упрощенным вариантом ХТ является назначение терапии с учетом уровня ночного АД: при наличии ночной АГ можно рекомендовать прием хотя бы одного препарата вечером [17]. В настоящее время большинство АГП разрабатываются в формах для однократного приема для достижения оптимальной приверженности. То, насколько препарат подходит для однократного дозирования, определяется не только свойствами самого вещества, но и формой выпуска, дозами и той популяцией, в которой он используется [18].

Физиологическая основа ХТ

Циркадный ритм колебаний АД хорошо изучен при внутриапериальном мониторинге или суточном мониторировании АД (СМАД): переход от сна к бодрствованию характеризуется быстрым подъемом АД, достигающим 15–25 мм рт.ст., после чего днем АД остается относительно стабильным с наибольшими значениями поздно утром (спустя 2–3 ч после пробуждения) и вечером, коротким снижением в середине дня и снижением на 10–20% во время ночного сна (более выраженным для систолического АД (САД)) [19, 20]. На этот базовый ритм накладываются реакции на внешние стимулы, вносящие существенный вклад в суточную вариабельность АД. Важно, что АД выше в рабочие часы, и у ночных работников циркадные изменения меняются на противоположные. Такой ритм является результатом взаимной работы многих внешних и внутренних факторов. Среди первых — смена дня и ночи, температура, положение тела, физическая и умственная активность, прием пищи. Среди вторых — колебания нейроэндокринных регуляторов (вазоактивные пептиды, ренин, ангиотензин, альдостерон, кортизол, мелатонин, инсулин и др.), центральная регуляция, антиосцилляторный эффект барорефлекса [19, 21, 22]. При этом ведущую роль играет симпатическая нервная система: ее деактивация — важнейшая детерминанта достаточного снижения ночного АД. Доказано, что у клеток головного мозга, сердца, сосудов и почек имеется собственная циркадная активность, подчиняющаяся специфическим для каждой системы часам, и эта активность также влияет на суточный профиль АД. Циркадные колебания также отмечены для параметров артериальной жесткости, сосудистой резистентности, эндотелиальной функции, агрегации тромбоцитов и вязкости крови [19, 23, 24].

Особенности сна и бодрствования, активности и отдыха, потребления пищи и голодания влияют на колебания pH желудочного сока, опустошение желудка, прохождение пищи по желудочно-кишечному тракту, кровоток в органах, активность печеночных ферментов, почечную функцию и как следствие — на биодоступность лекарств и продолжительность их действия через регуляцию абсорбции, распределения,

метаболизма и выведения. Эффекты лекарств реализуются через рецепторы, доступность и функционирование которых тоже может зависеть от циркадных ритмов и поведенческих особенностей [14, 25].

Ночное АД и "диппинг" как мишени для ХТ

Активное использование СМАД при АГ выявило ряд фенотипов, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом. Наиболее высокой прогностической ценностью в отношении смертности и сердечно-сосудистых исходов обладают значения ночного АД и степень его снижения по сравнению с дневным ("диппинг"), в то время как величина утреннего подъема АД и вариабельность АД не являются достаточно надежными инструментами оценки сердечно-сосудистого риска (ССР) [6, 7, 19]. Прогностическая значимость ночного АД подтверждена для мужчин и женщин [26], лиц с и без АГ [27], пожилых с АГ [28], а также для пациентов с сахарным диабетом (СД), хронической болезнью почек (ХБП) и нарушениями сна, у которых ночная АГ является ведущей причиной скрытой АГ и развития поражения органов-мишеней [29–31].

Нарушение нормального снижения АД в ночное время (нон-диппинг, обратный диппинг и чрезмерный диппинг) — значимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и смерти (наихудший прогноз отмечен для обратного диппинга) [10, 32], а также ФР поражения органов-мишеней [19]. Основные состояния, ассоциированные с ночной АГ и нон-диппингом, перечислены в таблице 1. Основной проблемой является плохая воспроизводимость результатов, наблюдающаяся почти в половине случаев [19].

Учитывая то, что разные пациенты с одинаковыми средними значениями 24-ч АД могут иметь совершенно разные нарушения циркадного ритма и, соответственно, разный ССР, назначение одинаковых препаратов в одинаковых дозах в одно и то же время суток (чаще утром) всем пациентам с АГ с точки зрения ХТ представляется неверным. В результате появился значительный интерес к возможностям влияния на ССР через изменение времени приема препаратов [14]. В соответствии с ХТ подходом оптимальным режимом для диппера будет назначение однократной дозы препарата(ов) с высокой эффективностью и равномерностью эффекта в течение 24 ч в утренние часы, а нон-дипперу может потребоваться добавление второй дозы или другого препарата перед сном или перенос всех препаратов на вечер [33].

Хронотерапия АГ:

эффективность и влияние на прогноз

Хронофармакология АГП

Идеальным препаратом для ХТ можно считать тот, который обеспечивает желаемое относительное снижение АД во сне, необходимое для создания дип-

Таблица 1

**Клинические состояния и ФР, ассоциированные с ночной АГ
и отсутствием снижения АД в ночное время (адаптировано из [19])**

Факторы риска ночной АГ	Возраст, раса (черные и азиаты), чрезмерное потребление соли, лекарства (например, НПВП), жара, курение, никтурия, алкоголь, умственное перенапряжение, ночные дежурства, повышенная активность ночью, низкая активность днем, низкий социально-экономический уровень
Возможные механизмы при разных состояниях	Задержка соли и/или перегрузка объемом, стимуляция РААС, автономная дисфункция, повышенная активность симпатической НС, гиперкортизолемиа, нарушение выработки мелатонина, гиперпаратиреоз, нарушения тиреоидного статуса
Клинические состояния	Солечувствительная АГ, злокачественная АГ, СОАС, феохромоцитома, (пре)эклампсия, синдром Иценко-Кушинга, СД, ожирение, МС, ХБП, трансплантация почек, сердца, застойная СН, АГ у пожилых, инсульт, депрессия, синдром "беспокойных ног"

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, МС — метаболический синдром, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, НС — нервная система, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2

Эффективность основных классов АГП при вечернем приеме по сравнению с утриним* [34]

Класс препаратов	Некоторые изучавшиеся представители	Хронотерапевтический эффект при вечернем приеме по сравнению с утриним	
		АД	"Диппинг"
иАПФ	Рамиприл	Более выраженное ↓ ночного АД	Меньше нон-дипперов
	Трандолаприл	Нет различий	Нет данных
	Лизиноприл	Нет различий	Нет данных
	Эналаприл	Нет различий	Нет данных
	Квинаприл	Более выраженное ↓ ночного АД	Нет данных
	Периндоприл	Нет различий	Нет данных
БРА	Олмесартан	Более выраженное ↓ ночного АД в 1 исследовании из 3	Меньше нон-дипперов
	Телмисартан	Более выраженное ↓ ночного АД	Меньше нон-дипперов
	Валсартан	Более выраженное ↓ ночного АД (2 из 3)	Меньше нон-дипперов
	Ирбесартан	Нет различий	Нет данных
ББК	Амлодипин	Нет различий	Нет различий
	Нифедипин ГИТС	Более выраженное ↓ ночного АД (1 из 2)	Меньше нон-дипперов (1 из 2)
	Исрадипин SR	Нет различий	Нет данных
	Дилтиазем CD	Более выраженное ↓ ночного АД при утринем приеме	Нет данных
ББ	Небиволол	Нет различий	Нет различий
Диуретики	Торасемид	Нет различий	Нет различий
	Гидрохлортиазид	Нет различий	Нет различий
АБ	Доксазозин ГИТС	Более выраженное ↓ ночного АД	Нет различий

Примечание: * — все исследования включали пациентов с АГ 1-2 степени и имели схожие критерии включения и исключения.

Сокращения: АБ — альфа-блокаторы, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ББ — бета-блокаторы, ББК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецепторов к ангиотензину 2, ГИТС — гастроинтестинальная терапевтическая система, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, CD — controlled delivery (с контролируемым высвобождением), SR — sustained release (с замедленным высвобождением).

пинга, сохраняя при этом свои эффекты до следующей запланированной дозы [34].

Для большинства классов АГТ проведены сравнительные исследования влияния утриннего и вечернего приема препаратов на формирование нормального диппинга, контроль 24-ч АД, степень снижения ночного АД и/или утринний подъем АД (табл. 2). Преимущества вечернего приема по сравнению с утриним в отношении профиля АД показаны для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в 25 из 29 исследований, для блокаторов рецепторов к ангиотензину II — в 19 из 25, для блокаторов кальциевых каналов — в 30 из 41,

для бета-адреноблокаторов — в 7 из 7, для диуретиков — в 4 из 5, для альфа-блокаторов — в 3 из 3 [35]. Результаты 20 небольших исследований хронофармакологии АГП суммированы в метаанализе 2011г: показано небольшое, но статистически значимое снижение 24-ч АД при приеме препаратов вечером по сравнению с утром (разница для САД -1,71 мм рт.ст. (95% доверительный интервал (ДИ) -2,78; -0,65); для диастолического АД (ДАД) -1,38 мм рт.ст. (95% ДИ -2,13; -0,62)), однако, в отсутствие анализа неблагоприятных исходов, клиническое значение подобной разницы остается неясным [36].

Таблица 3

Хронотерапевтические эффекты некоторых свободных и фиксированных комбинаций [22]

Автор/год	Популяция, длительность приема	Комбинация, дозы	Режимы приема	Эффекты
Middeke, et al. [38]	Мужчины с АГ, n=13, 3 нед.	Каптоприл 25 мг/ГХТ 12,5 мг	Прием в 20:00 vs 08:00	Снижение ночного АД лучше при вечернем приеме, дневного — при утреннем
Meng, et al. [39]	Неконтролируемая АГ на монотерапии амлодипина или фозиноприла, n=40, 4 нед.	Амлодипин 5 мг, фозиноприл 10 мг	Амлодипин утром и фозиноприл вечером vs оба утром	Более выраженное снижение ночного АД и трансформация ритма в диппинг в группе с вечерним приемом
Zeng, et al. [40]	АГ, n=80, 12 нед.	Амлодипин 5 мг/ГХТ 25 мг (фиксированная)	Вечер vs утро	Снижение ночного АД и доли нон-дипперов при вечернем приеме
Hoshino, et al. [41]	АГ, n=31	Амлодипин 2,5-10 мг/олмесартан 20-40 мг	Вечер vs утро	Более выраженное снижение ночного АД при вечернем приеме у нон-дипперов, но не у дипперов, более выраженное снижение альбуминурии
Hermida, et al. [42]	АГ, n=203, 12 нед.	Валсартан 160 мг/амлодипин 5 мг	4 режима: оба препарата утром vs оба вечером vs один утром/один вечером	Наибольшее снижение ночного АД и нормализация диппинга при вечернем приеме обоих препаратов
Hermida, et al. [43]	Неконтролируемое амбулаторное АД на фоне монотерапии валсартаном 160 мг утром или вечером в течение 12 нед., n=204, + еще 12 нед.	Валсартан 160 мг/ГХТ 12,5 мг	Вечер vs утро (в зависимости от исходного приема монотерапии)	Более выраженное снижение ночного САД и ПД и частоты нон-диппинга в группе вечернего приема

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГХТ — гидрохлортиазид, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление.

Согласно всем современным рекомендациям по АГ, оптимальной стратегией достижения целевого АД и повышения приверженности к лечению является использование комбинации двух и более длительно действующих АГП с различными механизмами действия предпочтительно в одной таблетке [6-8], что привело к более активному использованию фиксированных комбинаций, содержащих блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II) в сочетании с блокаторами кальциевых каналов и/или диуретиком, и повысило интерес в т.ч. и к ХТ аспектам их использования, однако количество исследований, изучавших фиксированные комбинации с позиций хронофармакологии, невелико. Некоторые представлены в таблице 3 [19, 22, 35]. Из 17 исследований, сравнивавших эффекты утреннего и вечернего приема 14 двойных комбинаций, 16 подтвердили преимущества вечернего назначения. Помимо комбинаций, рассмотренных в таблице 3, проводились исследования сочетаний амилорида и гидрохлортиазид (ГХТ), азилсартана и индапамида, эналаприла и ГХТ, лозартана и индапамида, периндоприла и индапамида, телмисартана и амлодипина, валсартана и индапамида и верапамила и трандолаприла. Среди еще 25 исследований многокомпонентной терапии пре-

имущества вечернего приема показаны в 23 работах [35]. В исследовании с полипилюлей, содержащей аспирин, симвастатин, лизиноприл и ГХТ не выявлено разницы в значениях 24-ч САД между вечерним и утренним приемом [37].

Таким образом, все основные классы АГП так или иначе исследовались с точки зрения хронофармакологии. Неоднозначность полученных данных и положительные результаты многих ХТ исследований (см. ниже) приводят к тому, что при необходимости комбинированной двойной, а чаще — тройной терапии, врачи опасаются назначать все 3 препарата утром в составе фиксированной комбинации в соответствии с рекомендациями и переносят часть препаратов на вечер. Однако более сложные схемы приема могут влиять на приверженность пациентов, которая имеет ключевое значение для достижения целевого АД. Недавно доложенные результаты исследований HARMONY [44] и TIME [45] отвечают на вопрос о необходимости такого подхода для снижения суточного АД и ССР (см. далее).

При оценке хронотерапевтических аспектов АГТ ключевой вопрос заключается в том, обладает ли вечерний прием лекарств преимуществами перед утренним в отношении контроля АД в течение суток и влияния на развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в будущем. Результаты исследо-

ваний, проведенных к настоящему моменту, не дают однозначного ответа на этот вопрос.

Влияние хронотерапевтического подхода на АД

Преимущества ХТ в отношении снижения АД продемонстрированы в нескольких непродолжительных исследованиях, отличавшихся по дизайну, наличию рандомизации, характеристикам групп наблюдения, сопутствующим заболеваниям и наличию группы сравнения [46].

В исследовании с включением 661 участника показано, что САД во время ночного сна и частота нон-диппинга были значимо ниже в группе вечернего приема препарата, в то время как для дневного АД различий не выявлено [47]. Три поперечных исследования продемонстрировали эффективность вечернего приема препаратов в отношении снижения ночного САД, ДАД, частоты нон-диппинга и улучшения контроля суточного АД [48-50]. Эффективность вечернего приема по сравнению с утренним в отношении ночного АД продемонстрирована в небольших исследованиях пациентов с коморбидностью, в частности, при СД 2 типа [51] и ХБП 3 стадии [52]. Еще в одном небольшом исследовании ХТ изучалась у нон-дипперов с резистентной АГ. В группе вечернего назначения всех препаратов, кроме диуретиков, отмечено более выраженное снижение ночного АД; у 15% нон-диппинг трансформировался в нормальный суточный ритм [53]. Преимущества вечернего дозирования в отношении суточного ритма АД также продемонстрированы в небольших российских работах с пролонгированной формой верапамила и рамиприлом [54, 55]. В крупных РКИ МАРЕС и HYGIA, проведенных группой Hermida и являющихся основными работами, к которым апеллируют сторонники ХТ, также показано улучшение контроля амбулаторного АД, преимущественно за счет снижения ночного АД, и уменьшение частоты нон-диппинга [56, 57]. Более подробный анализ этих исследований приведен ниже.

В отличие от результатов исследований, проведенных группой Hermida, как минимум два хорошо выполненных РКИ не подтвердили столь выраженный эффект вечернего приема лекарств на ночное АД. В субисследовании AASK вечерний прием рамиприла, дилтиазема или гидралазина не обладал достоверными антигипертензивными преимуществами по сравнению с дневным [58]. В недавнем рандомизированном 12-недельном исследовании HARMONY с перекрестным дизайном, включавшем 103 пациента с достаточно контролируемой АГ (АД $\leq 150/\leq 90$ мм рт.ст.), показано, что утренний и вечерний режимы были сопоставимы по влиянию на среднее суточное, дневное, ночное и клиническое АД. Стратификация по полу и возрасту также не повлияла на результаты [44]. Важно, что используемые в исследовании препараты обладали длительным пе-

риодом полувыведения и подходили для однократно-го дозирования [59].

Опубликованные метаанализы подтверждают, что вечерний прием по сравнению с утренним может ассоциироваться с умеренным снижением суточного САД и ДАД в диапазоне примерно 1-2 мм рт.ст. и улучшением суточного индекса [18, 36, 60]. При этом в метаанализе, проведенном Schillaci G, et al. [18], показано, что эти результаты определяются исследованиями, проведенными в одном и том же центре (14 суб-исследований МАРЕС [57]), и их исключение из анализа привело к нивелированию всех различий (анализ среди 17 исследований, проведенных в других центрах) [59].

Всесторонний анализ всех исследований, связанных с применением препаратов в любое время суток, показал, что для лекарств с периодом полувыведения < 8 ч, вероятно, имеется зависимость от времени приема, а для лекарств с периодом полувыведения > 15 ч — нет [61].

Это подтверждается постмаркетинговыми исследованиями, проведенными для фиксированных комбинаций периндоприла и индапамида (Нолипрел А Би-форте, "Сервье", Франция) и амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам, "Сервье", Франция). Восьминедельное исследование возможностей ХТ при использовании фиксированной комбинации периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг у 30 пациентов с нон-диппингом продемонстрировало равнозначный эффект препарата на показатели АД в течение суток и выраженность относительного снижения ночного АД [62]. Аналогичные результаты получены в исследовании ХРОНОС у пациентов с ночной АГ, что позволяет рекомендовать его и для утреннего, и для вечернего назначения пациентам как с нормальным суточным профилем АД, так и с недостаточно выраженным снижением АД в ночные часы [63]. Антигипертензивная эффективность, положительное влияние на метаболические показатели и хорошая переносимость тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла аргинина продемонстрирована в ряде зарубежных и российских исследований [64-71]. Хронофармакологических исследований Трипликсама не проводилось, однако опубликованный дополнительный анализ исследования ТРИКОЛОР (54 участника программы с валидными парными результатами СМАД), показавший равномерный антигипертензивный эффект препарата в течение суток [72], и некоторые зарубежные работы [73-75] позволяют предположить, что Трипликсам будет одинаково эффективен при приеме и в утренние, и в вечерние часы.

Таким образом, можно предположить, что в эпоху предпочтительного применения пролонгированных форм АГП вопрос об антигипертензивных преиму-

Таблица 4

ХТ и прогноз: исследования до 2019г (адаптировано из [46])

Исследование, автор, год	Дизайн, период наблюдения, популяция, N	Измерение АД	Первичная КТ	Результаты	Проблемы с дизайном	Соответствие интерпретации дизайну
Syst-Eur, Staessen, et al., 1997 [76]	РКИ, двойное слепое, 2 года, 23 центра (Европа); ≥60 лет, САД 160-219 мм рт.ст.; 4695	Клиническое	Инсульт	Нитрендипин вечером vs плацебо вечером: инсульт ↓ 42% (p<0,01)	Обе ветви с вечерним приемом	Нет
Syst-China, Liu, et al., 1998 [77]	НерКИ, проспективное, 3 года, многоцентровое (Китай); ≥60 лет, АД 160-219 мм рт.ст.; 2394	Клиническое	Инсульт	Нитрендипин вечером vs плацебо вечером: инсульт ↓ 38%, общая смертность ↓ 39%, (p<0,01)	Обе ветви с вечерним приемом	Нет
FACET, Tatti, et al., 1998 [78]	РКИ, открытое, 2,5 года, 1 центр (Италия); АГ и СД; 380	Клиническое	Контроль липидов и СД	Фозиноприл утром vs амлодипин вечером: ССЗ ОШ 0,49 (0,26-0,95)	Сравнение вечернего и утреннего приема, но разные препараты. Недостаточно мощное для анализа исходов. Нет жестких КТ	Нет
HOPE, Yusuf, et al., 2000 [79]	РКИ, двойное слепое, 5 лет, 19 стран (весь мир); ≥55 лет, ССЗ или СД + ≥1 ФР ССЗ; 9297	Клиническое	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ	Рамиприл вечером vs плацебо вечером: ССЗ ОР 0,78 (0,70-0,86); общая смертность ОР 0,84 (0,75-0,95)	Обе ветви с вечерним приемом	Нет
CONVINCE, Black, et al., 2003 [81]	РКИ, двойное слепое, 3 года, 15 стран (весь мир); ≥55 лет, АГ + ≥1 ФР ССЗ; 16476	Клиническое	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ	Верапамил COER вечером vs атенолол или ГХТ утром: ССЗ ОШ 1,02 (0,88-1,18), общая смертность ОШ 1,08 (0,93-1,26)	Сравнение вечернего и утреннего приема, но разные препараты. Досрочное завершение	Частично
MAPEC, Hermida, et al., 2010 [56]	PROBE-дизайн, 5,6 лет, 1 центр (Испания); АГ нелеченная или неконтролируемая; 2156	Клиническое, 48-ч СМАД	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ и общая смертность	≥1 препарата вечером vs все утром: ССЗ + общая смертность ОР 0,39 (0,29-0,51)	Нет предопределенного выбора препаратов для утра и вечера. Нет расчета мощности. Скрытый процесс рандомизации	Частично
Sobiczewski, et al., 2014 [80]	НерКИ, наблюдательное, проспективное, 6,6 лет, 1 центр (Польша); ИБС; 1345	Клиническое, 24-ч СМАД	Общая смертность	Прием утром vs смешанный: общая смертность ОШ 1,13 (1,01-1,45)	Не рандомизированное. Нет предопределенного выбора препаратов для утра и вечера. Сравнение утреннего приема со всеми другими	Нет
Hygia Chronotherapy, Hermida, et al., 2019 [57]	РКИ, PROBE, 6,3 года, много центров (Испания); АГ; 19084	Клиническое, 48-ч СМАД	Комбинированная сердечно-сосудистая КТ	≥1 препарата вечером vs все утром: ССЗ ОШ 0,55 (0,50-0,61), общая смертность ОШ 0,55 (0,48-0,63)	Нет предопределенного выбора препаратов для утра и вечера	Частично

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГХТ — гидрохлоротиазид, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — конечная точка, ОР — отношение рисков, ОШ — отношение шансов, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — фактор риска, PROBE — проспективное рандомизированное клиническое исследование с заслепленными конечными точками.

ществах ХТ в общей гипертонической популяции более не является актуальным.

Влияние хронотерапевтического подхода на ССР

Большинство работ, опубликованных до 2020г, либо исходно не были спланированы для изучения влияния стратегии ХТ на исходы (исследования Syst-Eur [76], Syst-China [77], FACET [78], HOPE [79],

исследование Sobiczewski W, et al. [80]), либо имеют много методологических проблем (проводились в малых группах или были не контролируемые, или опирались на анализ в подгруппах, или оценивали исходы в узких популяциях, или не анализировали сердечно-сосудистые исходы), либо завершены досрочно (CONVINCE [81]) (табл. 4) [46]. Для всех

приведенных в таблице исследований отмечен высокий риск предвзятости, во всех работах с соответствующим дизайном не было приема одинаковых препаратов утром и вечером. Таким образом, до недавнего времени существовало только 2 завершенных РКИ, сравнивавших риск сердечно-сосудистых исходов при утреннем и вечернем приеме препаратов у пациентов с АГ, выполненных одним коллективом авторов: исследование МАРЕС [57] и Hygia Chronotherapy [56]. В обеих работах показано более значимое снижение риска всех больших сердечно-сосудистых событий при вечернем приеме препаратов, по результатам исследования МАРЕС были составлены альтернативные рекомендации по СМАД [82], однако размер эффекта в этих исследованиях многие считали неправдоподобно большим [46, 59].

МАРЕС — проспективное открытое РКИ с заслепленными исходами, проведенное в одном центре Испании среди лиц с АГ. У всех участников выполнялось СМАД в течение 48 ч через 3 мес. после начала измененной терапии или хотя бы ежегодно. Пациенты были рандомизированы к приему всех используемых препаратов утром или хотя бы одного из них вечером. В качестве комбинированной первичной конечной точки (КТ) регистрировались общая смертность, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардия, коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность, острая окклюзия артерий, разрыв аневризмы аорты, окклюзия артерии сетчатки, геморрагический и ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака. У пациентов, принимавших хотя бы 1 препарат вечером, по сравнению с группой контроля отмечено более низкое среднее ночное АД и значимое снижение риска первичной КТ (отношение рисков (ОР) 0,39 (95% ДИ 0,29-0,51, $p < 0,001$) и риска больших сердечно-сосудистых событий (ОР 0,33 (95% ДИ 0,19-0,55, $p < 0,001$) [57]. После публикации результатов МАРЕС появились дополнительные групповые анализы среди пациентов с СД, ХБП, резистентной АГ и в общей популяции гипертоников, все основанные на тех же данных и демонстрирующие схожее снижение риска [46].

Сильными сторонами исследования МАРЕС являются большая выборка, длительный срок наблюдения, строгие критерии СМАД, использование "жестких" КТ [17]. Однако интерпретируя результаты, необходимо принимать во внимание большое количество ограничений и неоднозначных моментов. Во-первых, настораживает крайне малый процент потерь участников (2%) за весь период наблюдения, учитывая ежегодное проведение 48-ч мониторингирования АД. Во-вторых, проведенный анализ был скорректирован по полу, возрасту и наличию диабета, но не по суточному АД, поэтому непонятно, являлись ли преимущества вечернего назначения следствием более высокой частоты диппинга или просто лучшего контроля АД.

Другими ограничениями являются отсутствие информации по процессу рандомизации, недостаточная мощность для проспективного анализа, нестандартные события, включенные в сердечно-сосудистые исходы, отсутствие анализа по отдельным КТ, отсутствие данных по нежелательным явлениям, связанным со снижением ночного АД. Столь выраженное снижение риска нежелательных исходов на фоне относительно простого маневра вызвало вопросы у многих клиницистов [46]. Кроме того, 48-ч СМАД — неудобный инструмент принятия решений о назначении и коррекции АГТ в рутинной практике, что признают и сами авторы. Все перечисленные особенности делают весьма вероятной системную ошибку и ограничивают внешнюю валидность исследования [17].

Исследование Hygia Chronotherapy выполнено той же командой и имело аналогичный дизайн. В проект включено 19084 пациента, рандомизированных к приему всей АГТ утром или хотя бы одного препарата вечером. 48-ч СМАД проводилось при включении и при каждом последующем посещении клиники или хотя бы раз в год. Количество событий, включенных в состав первичной КТ, было еще выше, чем в МАРЕС: помимо перечисленных выше исходов, в качестве КТ рассматривались дебют АГ, СД и ХБП. После поправки на основные ФР было показано, что вечерний прием препаратов по сравнению с утренним характеризовался лучшим контролем амбулаторного АД и значимо более низким риском первичной КТ (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,50-0,61, $p < 0,001$) [56]. Кроме того, интригующим выглядит значимое снижение риска не сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,58 (95% ДИ 0,49-0,68) при простой перестановке времени приема некоторых АГП [59]. Данный результат до сих пор не был объяснен.

На первый взгляд результаты Hygia Chronotherapy выглядели весьма многообещающими, но многие исследователи высказали опасения по поводу корректности полученных данных с учетом имеющихся ограничений исследования и особенностей отчетных документов и статей. Подробный разбор, в частности, выполнен Stergiou G, et al. [46] и Turgeon RD, et al. [59]. В качестве основных несоответствий и ограничений рассматриваются следующие: (1) неясно, являлось ли исследование действительно рандомизированным (несоответствие между формулировками протокола и публикации результатов); (2) несоответствие между разными публикациями по упоминанию КТ; (3) увеличение числа участников по сравнению с первоначально запланированным с 5000 до >18000 за период наблюдения без уточнения причин (для ответа на исследовательский вопрос достаточно было первоначально заявленного количества); (4) истинное количество пациентов, досрочно завершивших участие в исследовании или с невалидными результатами СМАД, или с низкой приверженностью (имеющиеся

Таблица 5

Позиции по СМАД и ХТ в основных международных рекомендациях

Документ, год	Рекомендация по СМАД	Хронотерапия
ESC/ESH 2018 [6]	Расширение показаний для СМАД: • Метод для диагностики АГ и принятия решений по лечению; • Метод диагностики в отдельных клинических ситуациях (ГБХ, скрытая АГ и др.)	Не рассматривается
ISH 2020 [90]	Расширение показаний для СМАД: • Метод для диагностики АГ и принятия решений по лечению; • Метод диагностики в отдельных клинических ситуациях (ГБХ, скрытая АГ и др.)	Не рассматривается
ACC/AHA 2018 [8]	Расширение показаний для СМАД: • Подтверждение диагноза АГ; • Использование по показаниям в отдельных клинических ситуациях	Не рассматривается
JNC 8 2013 [91]	Не рассматривается	Не рассматривается
ADA 2022 [89]	Использование по показаниям в отдельных клинических ситуациях	Предпочтительный прием в вечернее время по сравнению с утрением не рекомендован
KDIGO 2021 [92]	Дополнение клинического измерения при диагностике и выборе тактики ведения	Не рассматривается
СНЕР 2020 [93]	• Обязательное использование для исключения ГБХ, скрытой АГ; • Метод для принятия решений по лечению; • Выраженность изменений ночного АД необходимо учитывать при коррекции терапии	Не рассматривается
РКО 2020 [7]	Расширение показаний для СМАД: • Метод для диагностики АГ и принятия решений по лечению; • Метод диагностики в отдельных клинических ситуациях (ГБХ, скрытая АГ и др.)	Не рассматривается
Проект РКО 2022 ¹	Аналогично рекомендациям 2020г	Перенос приема стандартной АГТ на вечер по сравнению с утрением приемом не улучшает исходы АГ, не опасен, приверженность выше в утренние часы. Можно рекомендовать прием утром или вечером. Выбор за врачом и пациентом

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, ГБХ — гипертония белого халата, СМАД — суточное мониторирование артериального давления.

¹ Проект клинических рекомендаций "Артериальная гипертония у взрослых 2022". https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf.

данные при сопоставлении с аналогичными исследованиями представляются заниженными, особенно с учетом 48-ч мониторирования); (5) неполное представление данных (отсутствуют цифры количества событий); (6) действительно ли исследование проводилось до первого события из первичной КТ; (7) мало информации о нежелательных явлениях, связанных с ночным снижением АД, и низкий процент нежелательных явлений в целом; (8) нет уверенности в том, что члены комитета по мониторингу исходов независимы от главных исследователей [46, 59].

Таким образом, многообещающие результаты исследований МАРЕС и Nygia Chronotherapy при подробном анализе имеют много ограничений и не могут служить основанием для изменения подхода к ведению пациентов с АГ.

Доложенные в 2022г с нетерпением ожидавшие результаты исследования TIME на данный момент поставили точку в вопросе, применять ли хронотерапевтический подход к пациентам с АГ. TIME —

крупное проспективное тщательно спланированное децентрализованное РКИ с параллельными группами, включавшее 21104 пациента. Медиана периода наблюдения составила 5,2 года. Первичной КТ являлась сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу нефатального ИМ или инсульта. Не было выявлено преимуществ вечернего приема лекарств по сравнению с утрением в отношении первичной КТ (отношение шансов (ОШ) 0,95, 95% ДИ 0,83-1,1, $p=0,53$), также не выявлено различий ни по одной из вторичных КТ и по подгруппам. Важно, что вечерний прием не приводил к повышению частоты ночной гипотонии и связанных с ней осложнений [45]. В исследовании использованы новые технологии онлайн набора участников, подписания согласия, наблюдения и сбора данных. Анализ набора пациентов показал его успешность, результаты по последующему наблюдению, частоте выбытия удержания в протоколе были приемлемы [83]. Таким образом прием АГП вечером ничем не лучше утренне-

го в отношении предотвращения ИМ, инсульта или сердечно-сосудистой смерти, но столь же безопасен. Это позволяет рекомендовать клиницистам концентрироваться не на времени назначения лекарств, а на выборе оптимальных препаратов и поддержании приверженности пациентов к лечению в т.ч. путем определения удобного для пациентов времени приема. При этом нужно помнить, что в большинстве исследований, составляющих доказательную базу стратегии по современному лечению АГ, АГП принимались утром [84].

ХТ в особых группах

Интерес представляет изучение возможностей ХТ в группах с сопутствующими заболеваниями, затрудняющими достижение целевого АД. Проведены исследования в популяциях с СД, ХБП, резистентной АГ [34]. часть из них выполнены на основе базы данных МАРЕС [47, 48, 85] и демонстрируют преимущества вечернего дозирования и в отношении АД, и в отношении КТ. Несколько работ в небольших группах с ХБП [52, 86], резистентной АГ [53], синдромом обструктивного апноэ сна [87] показывают значимое улучшение суточного профиля АД. Вечерний прием АГТ у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна имел благоприятный эффект на АД, независимо от наличия СРАР терапии. Вероятно, назрела необходимость проведения в данных подгруппах крупных тщательно спланированных РКИ с жесткими КТ, с целью поиска новой потенциальной ниши для данного подхода.

Хронотерапия в рекомендациях

Большинство рекомендаций по АГ признают значимость ночной АГ. В Европейских рекомендациях также постулируется повышение ССР у пациентов с нон-диппингом, но рекомендаций в отношении вечернего приема препаратов нет [6]. В целом в большинстве международных рекомендаций, касающихся лечения АГ, ХТ пока уделено мало внимания (табл. 5). Ранее рекомендации ADA 2014г предписывали назначение хотя бы одного из АГП на ночь пациентам с АГ и СД [88], но согласно рекомендациям 2022г не следует отдавать предпочтение вечернему приему, т.к. показанные преимущества не были воспроизведены в последующих исследованиях [89]. В готовящихся к публикации обновленных рекомендациях Российского кардиологического общества постулируется, что перенос приема стандартной АГТ на вечер по сравнению с утренним приемом не улучшает исходы АГ, но при этом не опасен, хотя приверженность к лечению выше в утренние часы. Поэтому можно рекомендовать принимать АГП утром или вечером, на усмотрение пациента и с учетом мнения врача²...

Заключение

Данные, свидетельствующие о связи нарушенного суточного ритма АД с повышением ССР, неоспоримы и продолжают накапливаться, однако ХТ в качестве антигипертензивной стратегии остается предметом дискуссий как в отношении антигипертензивного эффекта, так и в отношении влияния на исходы. Длительное время доказательная база ХТ АГ базировалась либо на исследованиях, исходно не предполагавших такого анализа, либо на большом количестве работ одного испанского центра, включая крупные исследования МАРЕС и Hygia Chronotherapy, большинство из которых имеет ряд методологических проблем и несоответствий в публикациях, в связи с чем их результаты о значительных преимуществах хронотерапевтического подхода нужно трактовать с осторожностью. Результаты исследований HARMONY и TIME, специально спланированных для тестирования гипотезы о преимуществах вечернего приема АГП по сравнению с утренним, не подтвердили таковых ни в отношении суточного профиля АД, ни в отношении влияния на ССР и временно поставили точку в спорах. В настоящий момент убедительных данных о преимуществах хронотерапевтического подхода к лечению АГ нет. В то же время свидетельств неблагоприятного влияния вечернего приема лекарств на АД также не выявлено, в связи с чем назначать терапию можно и утром, и вечером. Время приема препарата может быть выбрано исходя из предпочтений пациента. Акцент следует делать на эффективность АГП и наилучшую приверженность к лечению, в связи с чем оптимальным является однократное применение комбинированных препаратов, компоненты которых обладают стабильным эффектом в течение 24 ч. Фиксированные комбинации периндоприла и индапамида (Нолипрел А Би-форте, "Сервье", Франция) и амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам, "Сервье", Франция), компоненты которых являются препаратами длительного действия, подтвердили свою эффективность и стабильность антигипертензивного эффекта в большом количестве постмаркетинговых исследований в разных группах пациентов. В готовящейся к публикации обновленной версии Рекомендаций по лечению АГ Российского кардиологического общества 2023г впервые четко прописано положение по ХТ в лечении АГ. Изменение существующего подхода возможно только после получения новых данных в крупных тщательно спланированных РКИ с жесткими КТ на больших популяциях (в т.ч. в популяциях с коморбидностью, связанной с повышением ночного АД). Возможно, важную роль в планировании таких исследований должны играть клинические фармакологи.

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

² Проект клинических рекомендаций "Артериальная гипертензия у взрослых 2022". https://scardio.ru/content/Guidelines/project/KR_AG.pdf.

Литература/References

- Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(8):634-47. doi:10.1016/S2213-8587(14)70102-0.
- GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1923-94. doi:10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
- Geldsetzer P, Manne-Goehler J, Marcus ME, et al. The state of hypertension care in 44 low-income and middle-income countries: a cross-sectional study of nationally representative individual-level data from 1.1 million adults. *Lancet.* 2019;394(10199):652-62. doi:10.1016/S0140-6736(19)30955-9.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Long-term and recent trends in hypertension awareness, treatment, and control in 12 high-income countries: an analysis of 123 nationally representative surveys. *Lancet.* 2019;394(10199):639-51. doi:10.1016/S0140-6736(19)31145-6.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet.* 2021;398(10304):957-80. doi:10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi:10.1097/HJH.0000000000001940.
- 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.
- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.
- Hassler C, Burnier M. Circadian variations in blood pressure: implications for chronotherapeutics. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2005;5(1):7-15. doi:10.2165/00129784-200505010-00002.
- Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Clinical and prognostic significance of a reverse dipping pattern on ambulatory monitoring: An updated review. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(7):713-21. doi:10.1111/jch.13023.
- ABC-H Investigators; Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(12):2332-40. doi:10.1097/HJH.0000000000000355.
- Hermida RC, Crespo JJ, Otero A, et al.; Hygia Project Investigators. Asleep blood pressure: significant prognostic marker of vascular risk and therapeutic target for prevention. *Eur Heart J.* 2018;39(47):4159-71. doi:10.1093/eurheartj/ehy475.
- Thoonkuzhy C, Rahman M. New Insights on Chronotherapy in Hypertension: Is Timing Everything? *Curr Hypertens Rep.* 2020;22(4):32. doi:10.1007/s11906-020-1032-x.
- Bowles NP, Thosar SS, Herzig MX, Shea SA. Chronotherapy for Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(11):97. doi:10.1007/s11906-018-0897-4. Erratum in: *Curr Hypertens Rep.* 2018 Dec 4;21(1):1.
- Smolensky MH, Hermida RC, Ayala DE, et al. Administration-time-dependent effects of blood pressure-lowering medications: basis for the chronotherapy of hypertension. *Blood Press Monit.* 2010;15:173-80. doi:10.1097/MBP.0b013e32833c7308.
- Hermida RC, Smolensky MH. Chronotherapy of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(5):501-5. doi:10.1097/00041552-200409000-00004.
- Gorbunov VM, Fedorova EY, Platonova EV. Chronotherapy of Hypertension: Current State of the Scientific Problem. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2017;13(5):706-15. (In Russ.) Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В. Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(5):706-15. doi:10.20996/1819-6446-2017-13-5-706-715.
- Schillaci G, Battista F, Settimi L, et al. Antihypertensive drug treatment and circadian blood pressure rhythm: a review of the role of chronotherapy in hypertension. *Curr Pharm Des.* 2015;21(6):756-72. doi:10.2174/1381612820666141024130013.
- Burnier M, Kreutz R, Narkiewicz K, et al. Circadian variations in blood pressure and their implications for the administration of antihypertensive drugs: is dosing in the evening better than in the morning? *J Hypertens.* 2020;38(8):1396-406. doi:10.1097/HJH.0000000000002532.
- Pucci G, Battista F, Anastasio F, Schillaci G. Morning pressor surge, blood pressure variability, and arterial stiffness in essential hypertension. *J Hypertens.* 2017;35(2):272-8. doi:10.1097/HJH.0000000000001153.
- Fabbian F, Smolensky MH, Tiseo R, et al. Dipper and non-dipper blood pressure 24-hour patterns: circadian rhythm-dependent physiologic and pathophysiologic mechanisms. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):17-30. doi:10.3109/07420528.2012.715872.
- Hermida RC, Ayala DE, Smolensky MH, et al. Chronotherapy with conventional blood pressure medications improves management of hypertension and reduces cardiovascular and stroke risks. *Hypertens Res.* 2016;39(5):277-92. doi:10.1038/hr.2015.142.
- Costello HM, Johnston JG, Juffe A, et al. Circadian clocks of the kidney: function, mechanism, and regulation. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1669-701. doi:10.1152/physrev.00045.2021.
- Thosar SS, Butler MP, Shea SA. Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2018;128(6):2157-67. doi:10.1172/JCI80590.
- Smolensky MH, Siegel RA, Haus E, et al. Biological rhythms, drug delivery, and chronotherapeutics. In *Fundamentals and Applications of Controlled Release Drug Delivery* (pp. 359-443). Springer US 2012. doi:10.1007/978-1-4614-0881-9_13.
- Roush GC, Fagard RH, Salles GF, et al. Prognostic impact of sex-ambulatory blood pressure interactions in 10 cohorts of 17312 patients diagnosed with hypertension: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 2015;33(2):212-20. doi:10.1097/HJH.0000000000000435.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J, et al. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension.* 2011;57(1):3-10. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.133900.
- Fujiwara T, Hoshida S, Kanegae H, Kario K. Prognostic Value of a Riser Pattern of Nighttime Blood Pressure in Very Elderly Adults of >80 Years: A General Practice-Based Prospective SEARCH Study. *Am J Hypertens.* 2020;33(6):520-7. doi:10.1093/ajh/hpz197.
- Ayala DE, Moyá A, Crespo JJ, et al. Circadian pattern of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with and without type 2 diabetes. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):99-115. doi:10.3109/07420528.2012.701489.
- Katafuchi E, Nakayama M, Tanaka S, et al. Comparison of prognostic values of daytime and night-time systolic blood pressures on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. *Circ J.* 2017;81(10):1454-62. doi:10.1253/circj.CJ-17-0063.
- Pio-Abreu A, Moreno H Jr, Drager LF. Obstructive sleep apnea and ambulatory blood pressure monitoring: current evidence and research gaps. *J Hum Hypertens.* 2021;35(4):315-24. doi:10.1038/s41371-020-00470-8.
- Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. ABC-H Investigators. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) meta-analysis. *Hypertension.* 2016;67(4):693-700. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06981.
- Hermida RC, Ayala DE, Portaluppi F. Circadian variation of blood pressure: the basis for the chronotherapy of hypertension. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(9-10):904-22. doi:10.1016/j.addr.2006.08.003.
- Stranges PM, Drew AM, Rafferty P, et al. Treatment of hypertension with chronotherapy: is it time of drug administration? *Ann Pharmacother.* 2015;49(3):323-34. doi:10.1177/1060028014563535.
- Hermida RC, Mojón A, Smolensky MH, Fernández JR. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: controversies in hypertension-pro side of the argument. *Hypertension.* 2021;78(3):879-93. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16500.
- Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;2011(10):CD004184. doi:10.1002/14651858.CD004184.pub2.
- Lafeber M, Grobbee DE, Schrover IM, et al. Comparison of a morning polypill, evening polypill and individual pills on LDL-cholesterol, ambulatory blood pressure and adherence in high-risk patients; a randomized crossover trial. *Int J Cardiol.* 2015;181:193-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.11.176.
- Middeke M, Kluglich M, Holzgreve H. Chronopharmacology of captopril plus hydrochlorothiazide in hypertension: morning versus evening dosing. *Chronobiol Int.* 1991;8:506-10. doi:10.3109/07420529109059186.
- Meng Y, Zhang Z, Liang X, et al. Effects of combination therapy with amlodipine and fosinopril administered at different times on blood pressure and circadian blood pressure pattern in patients with essential hypertension. *Acta Cardiol.* 2010;65:309-14. doi:10.2143/AC.65.3.2050347.
- Zeng J, Jia M, Ran H, et al. Fixed-combination of amlodipine and diuretic chronotherapy in the treatment of essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing — a multicenter, open-label randomized study. *Hypertens Res.* 2011;34:767-72. doi:10.1038/hr.2011.36.
- Hoshino A, Nakamura T, Matsubara H. The bedtime administration ameliorates blood pressure variability and reduces urinary albumin excretion in amlodipine-olmesartan combination therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2010;32:416-22. doi:10.3109/10641961003667948.
- Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, et al. Chronotherapy with valsartan/amlodipine combination in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol Int.* 2010;27:1287-303. doi:10.3109/07420528.2010.489167.

43. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, et al. Chronotherapy with valsartan/hydrochlorothiazide combination in essential hypertension: improved sleep-time blood pressure control with bedtime dosing. *Chronobiol Int*. 2011;28:601-10. doi:10.3109/07420528.2011.589935.
44. Poulter NR, Savopoulos C, Anjum A, et al. Randomized Crossover Trial of the Impact of Morning or Evening Dosing of Antihypertensive Agents on 24-Hour Ambulatory Blood Pressure. *Hypertension*. 2018;72(4):870-3. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11101.
45. Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, et al.; TIME Study Group. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *Lancet*. 2022;400(10361):1417-25. doi:10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
46. Stergiou G, Brunström M, MacDonald T, et al. Bedtime dosing of antihypertensive medications: systematic review and consensus statement: International Society of Hypertension position paper endorsed by World Hypertension League and European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2022;40(10):1847-58. doi:10.1097/HJH.0000000000003240.
47. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Bedtime dosing of antihypertensive medications reduces cardiovascular risk in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2313-21. doi:10.1681/ASN.2011040361.
48. Hermida RC, Rios MT, Crespo JJ, et al. Treatment-time regimen of hypertension medications significantly affects ambulatory blood pressure and clinical characteristics of patients with resistant hypertension. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):192-206. doi:10.3109/07420528.2012.701460.
49. Hermida RC, Ayala DE, Crespo JJ, et al. Influence of age and hypertension treatment-time on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *Chronobiol Int*. 2013;30(1-2):176-91. doi:10.3109/07420528.2012.701131.
50. Santiago LM, Pereira C, Botas P, et al. Hypertensive patients in a general practice setting: comparative analysis between controlled and uncontrolled hypertension. *Rev Port Cardiol*. 2014;33(7-8):419-24. doi:10.1016/j.repc.2013.12.003.
51. Rossen NB, Knudsen ST, Fleischer J, et al. Targeting nocturnal hypertension in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension*. 2014;64(5):1080-7. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03958.
52. Minutolo R, Gabbai FB, Borrelli S, et al. Changing the timing of antihypertensive therapy to reduce nocturnal blood pressure in CKD: an 8-week uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(6):908-17. doi:10.1053/j.ajkd.2007.07.020.
53. Almirall J, Comas L, Martínez-Ocaña JC, et al. Effects of chronotherapy on blood pressure control in non-dipper patients with refractory hypertension. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(5):1855-9. doi:10.1093/ndt/gfr557.
54. Belolipetskaya VG, Guranda DF, Fedorova EYu, et al. Chronopharmacology of verapamil in Stage I-II arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(8):13-8. (In Russ.) Белолипецкая В.Г., Гуранда Д.Ф., Федорова Е.Ю. и др. Хронофармакокинетика верапамила у больных АГ I-II степени. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(8):13-8.
55. Gorbunov VM, Fedorova EJ, Deev AD, et al. Effect of morning and evening ramipril prescription on ambulatory blood pressure patterns in patients with hypertension. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2009;5(1):28-32. (In Russ.) Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Деев А.Д. и др. Влияние утреннего и вечернего назначения рамиприла на суточный профиль артериального давления у больных с артериальной гипертензией. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2009;5(1):28-32. doi:10.20996/1819-6446-2009-5-1-28-32.
56. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: results of the MAPEC study. *Chronobiol Int*. 2010;27:1629-51. doi:10.3109/07420528.2010.510230.
57. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, et al.; Hygia Project Investigators. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. *Eur Heart J*. 2020;41:4565-76. doi:10.1093/eurheartj/ehz754.
58. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in blacks with chronic kidney disease. *Hypertension*. 2013;61:82-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.200477.
59. Turgeon RD, Althouse AD, Cohen JB, et al. Lowering nighttime blood pressure with bedtime dosing of antihypertensive medications: controversies in hypertension — con side of the argument. *Hypertension*. 2021;78(3):871-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.16501.
60. Xie Z, Zhang J, Wang C, Yan X. Chronotherapy for morning blood pressure surge in hypertensive patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):274. doi:10.1186/s12872-021-02081-8.
61. Ruben MD, Smith DF, Fitzgerald GA, Hogenesch JB. Dosing time matters. *Science*. 2019;365:547-9. doi:10.1126/science.aax7621.
62. Aksenova AV, Elfimova EM, Litvin AY, Chazova IE. Chronotherapy's opportunities of a fixed combination of perindopril 10 mg/indapamide 2.5 mg in patients with a lack of night reduction in blood pressure. *Systemic Hypertension*. 2016;13(2):37-45. (In Russ.) Аксенова А.В., Елфимова Е.М., Литвин А.Ю., Чазова И.Е. Изучение возможностей хронотерапии при назначении фиксированной комбинации периндоприла 10 мг и индапамида 2,5 мг (Холипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии. 2016;13(2):37-45.
63. Seleznev SV, Yakushin SS. Efficiency of perindopril arginine and indapamide retard in patients with nocturnal hypertension: The results of the study "Chronos". *Arterial'naya Gipertenziya* ("Arterial Hypertension"). 2018;24(2):237-45. (In Russ.) Селезнев С.В., Якушин С.С. Оценка эффективности периндоприла и индапамида у пациентов с ночной артериальной гипертензией: результаты региональной программы "Хронос". Артериальная гипертензия. 2018;24(2):237-45. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-237-245.
64. Ábrahám G, Dézsi CA. The antihypertensive efficacy of the triple fixed combination of perindopril, indapamide, and amlodipine: the results of the PETRA study. *Adv Ther*. 2017;34(7):1753-63. doi:10.1007/s12325-017-0572-1.
65. Páll D, Szántó I, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig*. 2014;34(10):701-8. doi:10.1007/s40261-014-0223-0.
66. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST Study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs*. 2014;14(2):137-45. doi:10.1007/s40256-014-0067-2.
67. Lutai MI, on behalf of the TRIUMF multicenter study group TRIUMF. The effectiveness of combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: the results of the TRIUMF multicenter study. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2016;4:17-28. (In Ukrainian) Лутай М.І. від імені учасників дослідження ТРІУМФ. Ефективність комбінованої терапії артеріальної гіпертензії в Україні: результати багаточентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17-28.
68. Karpov YuA, Gorbunov VM, Logunova NA; on behalf of the TRICOLOR research team. Triple fixed-dose combination in the treatment of hypertension: the results of the Russian observational study TRICOLOR. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):4130. (In Russ.) Карпов Ю.А., Горбунов В.М., Логунова Н.А. от имени группы исследователей исследования ТРИКОЛОР. Применение тройной фиксированной комбинации в лечении артериальной гипертензии — возможность эффективного контроля артериального давления при использовании комбинированной антигипертензивной терапии: основные результаты Российского наблюдательного исследования ТРИКОЛОР. Российский кардиологический журнал. 2020;25(10):4130. doi:10.15829/1560-4071-2020-4130.
69. Kobalava ZhD, Troitskaya EA, Tolkacheva VV. Combined Therapy of Arterial Hypertension With Triple Fixed-Dose Combination of Amlodipine/Indapamide/Perindopril Arginine in Real Clinical Practice: the Organization and the Main Results of the DOKAZATEL'STVO 14. (Proof) Study. *Kardiologiya*. 2018;58(9):21-30. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А., Толкачев В.В. Комбинированная терапия артериальной гипертензии с использованием трехкомпонентной фиксированной комбинации амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина в клинической практике: организация и основные результаты программы ДОКАЗАТЕЛЬСТВО. Кардиология. 2018;58(9):21-30. doi:10.18087/cardio.2018.9.10170.
70. Mareev VYu, Minina YuV, Begrambekova YuL, Levin AM. Therapeutic approaches to the Rational Use of triple combination therapy with a fixed combination of amlodipine, indapamide and perindopril arginine (TRIPLE COMBINATION) in patients with hypertension who do not control blood pressure on conventional treatment. (Description and main results of the TRIO program). *Kardiologiya*. 2020;60(5):62-73. (In Russ.) Мареев В.Ю., Минина Ю.В., Беграмбекова Ю.Л., Левин А.М. Терапевтические подходы к Рациональному Использованию тройной комбинированной терапии фиксированной комбинацией амлодипина, индапамида и периндоприла аргинина (ТРОЙНАЯ КОМБИНАЦИЯ) у больных АГ, не контролирующихся АД на Обычном лечении. (Характеристика и основные результаты программы ТРИО). Кардиология. 2020;60(5):62-73. doi:10.18087/cardio.2020.5.n1149.
71. Zbyshchanskaya EV, Gumerova VE, Erinchek VP, Logunova NA. Effectiveness of triple fixed-dose combination in patients with inadequate blood pressure control. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(1):4821. (In Russ.) Збышевская Е.В., Гумерова В.Е., Эринчек В.П., Логунова Н.А. Оценка эффективности тройной фиксированной комбинации у пациентов с недостаточным контролем артериального давления. Российский кардиологический журнал. 2022;27(1):4821. doi:10.15829/1560-4071-2022-4821.
72. Gorbunov VM, Karpov YuA, Platonova EV, Koshelyaevskaya YaN, on behalf of the research group of the TRICOLOR program. Twenty-four-hour and office blood pressure measurement in a comprehensive assessment of the effectiveness of 12-week therapy with a triple fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in hypertensive patients in actual clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4498. (In Russ.) Горбунов В.М., Карпов Ю.А., Платонова Е.В., Кошеляевская Я.Н. от имени группы исследователей программы ТРИКОЛОР. Суточное мониторирование и клиническое измерение артериального давления в комплексной оценке эффективности 12-недельной терапии тройной фиксированной комбинацией амлодипин/индапамид/периндоприл у пациентов с артериальной гипертензией в реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4498. doi:10.15829/1560-4071-2021-4498.
73. Mazza A, Lenti S, Schiavon L, Sacco AP, et al. Fixed-Dose Triple Combination of antihypertensive drugs improves blood pressure control: from clinical trials to clinical practice. *Adv Ther*. 2017;34(4):975-85. doi:10.1007/s12325-017-0511-1.

74. Sarzani R, Laureti G, Gezzi A, et al. Single-pill fixed-dose drug combinations to reduce blood pressure: the right pill for the right patient. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221102754. doi:10.1177/20406223221102754.
75. Syed YY. Perindopril/Indapamide/Amlodipine in Hypertension: A Profile of Its Use. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2022;22:219-30. doi:10.1007/s40256-022-00521-0.
76. Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.* 1997;350(9080):757-64. doi:10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
77. Liu L, Wang JG, Gong L, et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertens.* 1998;16(12 Pt 1):1823-9. doi:10.1097/00004872-199816120-00016.
78. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(4):597-603. doi:10.2337/diacare.21.4.597.
79. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators; Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301.
80. Sobiczewski W, Wirtwein M, Gruchala M, Kocić I. Mortality in hypertensive patients with coronary heart disease depends on chronopharmacotherapy and dipping status. *Pharmacol Rep.* 2014;66(3):448-52. doi:10.1016/j.pharep.2013.12.009.
81. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al.; CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA.* 2003;289(16):2073-82. doi:10.1001/jama.289.16.2073.
82. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendation for diagnosis of adult hypertension assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int.* 2013;30(3):355-410. doi:10.3109/07420528.2013.750490.
83. Rorie DA, Flynn RW, Mackenzie IS, et al. The treatment in morning versus evening (TIME) study: analysis of recruitment, follow-up and retention rates post-recruitment. *Trials.* 2017;18(1):557. doi:10.1186/s13063-017-2318-4.
84. Kjeldsen SE, Egan BM, Narkiewicz K, et al. TIME to face the reality about evening dosing of antihypertensive drugs in hypertension. *Blood Press.* 2023;32(1):1-3. doi:10.1080/08037051.2022.2142512.
85. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1270-6. doi:10.2337/dc11-0297.
86. Wang C, Zhang J, Liu X, et al. Effect of valsartan with bedtime dosing on chronic kidney disease patients with nondipping blood pressure pattern. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2013;15(1):48-54. doi:10.1111/jch.12021.
87. Kasiakogias A, Tsioufis C, Thomopoulos C, et al. Evening versus morning dosing of antihypertensive drugs in hypertensive patients with sleep apnoea: a cross-over study. *J Hypertens.* 2015;33(2):393-400. doi:10.1097/HJH.0000000000000371.
88. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes — 2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80. doi:10.2337/dc14-S014.
89. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S144-S174. doi:10.2337/dc22-S010.
90. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75(6):1334-57. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026.
91. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint. *JAMA.* 2014;311(5):507-20. doi:10.1001/jama.2013.284427.
92. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2021;99(3S):S1-S87. doi:10.1016/j.kint.2020.11.003.
93. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, et al. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the prevention, diagnosis, risk assessment, and treatment of hypertension in adults and children. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):596-624. doi:10.1016/j.cjca.2020.02.08.



Перикардиты. Клинические рекомендации 2022

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Евразийской ассоциации терапевтов, Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), Российского общества патологоанатомов, Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации (заседание от 30.09.2022 г.)

Рабочая группа: Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва), Палеев Ф.Н., член-корр. РАН, проф., д.м.н. (Москва), Тарловская Е.И., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), Моисеева О.М., д.м.н. (Санкт-Петербург), Арутюнов А.Г., д.м.н. (Москва), Козиолова Н.А., проф., д.м.н. (Пермь), Чесникова А.И., проф., д.м.н. (Ростов-на-Дону), Ребров А.П., проф., д.м.н. (Саратов), Шапошник И.И. проф., д.м.н. (Челябинск), Петрова М.М., проф., д.м.н. (Красноярск), Григорьева Н.Ю., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), Фомин И.В., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), Орлова Я.А., проф., д.м.н. (Москва), Мальчикова С.В., проф., д.м.н. (Киров), Королева Л.Ю., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), Носов В.П., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), Айвазян С.А., проф., д.м.н. (Нижний Новгород), Зайратьянц О.В., проф., д.м.н. (Москва), Синицын В.Е., проф., д.м.н. (Москва), Васюк Ю.А., проф., д.м.н. (Москва), Гендлин Г.Е., проф., д.м.н. (Москва), Драгунов Д.О.*, доцент, к.м.н. (Москва), Соколова А.В., доцент, к.м.н. (Москва), Иртюга О.Б., доцент, к.м.н. (Санкт-Петербург).

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Ключевые слова: перикардит, хронический, рецидивирующий, констриктивный, постоянный, тампонада сердца, клинические рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
tamops2211@gmail.com

Для цитирования: Арутюнов Г.П., Палеев Ф.Н., Тарловская Е.И., Моисеева О.М., Арутюнов А.Г., Козиолова Н.А., Чесникова А.И., Ребров А.П., Шапошник И.И., Петрова М.М., Григорьева Н.Ю., Фомин И.В., Орлова Я.А., Мальчикова С.В., Королева Л.Ю., Носов В.П., Айвазян С.А., Зайратьянц О.В., Синицын В.Е., Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Иртюга О.Б. Перикардиты. Клинические рекомендации 2022. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3):5398. doi:10.15829/1560-4071-2023-5398. EDN QMPQPU



Pericarditis. Clinical Guidelines 2022

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of the Eurasian Association of Therapists, the Russian Scientific Medical Society of Therapists (RNMOТ), the Russian Society of Pathologists, the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RSR)

Approved by the Scientific and Practical Council of the Russian Ministry of Health (30.09.2022)

Task Force: Arutyunov G.P. (Moscow), Paleev F.N. (Moscow), Tarlovskaya E.I. (Nizhny Novgorod), Moiseeva O.M. (St. Petersburg), Arutyunov A.G. (Moscow), Koziołova N.A. (Perm), Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), Rebrov A.P. (Saratov), Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), Petrova M.M. (Krasnoyarsk), Grigorieva N.Yu. (Nizhny Novgorod), Fomin I.V. (Nizhny Novgorod), Orlova Ya.A. (Moscow), Malchikova S.V. (Kirov), Koroleva L.Yu. (Nizhny Novgorod), Nosov V.P. (Nizhny Novgorod), Ayvazyan S.A. (Nizhny Novgorod), Zairatyants O.V. (Moscow), Sinitsyn V.E. (Moscow), Vasyuk Yu.A. (Moscow), Gendlin G.E. (Moscow), Dragunov D.O.* (Moscow), Sokolova A.V. (Moscow), Irtuga O.B. (St. Petersburg).

Task Force members declared no financial support/conflicts of interest. If conflicts of interest were reported, the member(s) of the working group was (were) excluded from the discussion of the sections related to the area of conflict of interest.

Keywords: pericarditis, chronic, recurrent, constrictive, permanent, cardiac tamponade, clinical guidelines.

*Corresponding author: tamops2211@gmail.com

va M.M., Grigorieva N.Yu., Fomin I.V., Orlova Ya.A., Malchikova S.V., Koroleva L.Yu., Nosov V.P., Ayvazyan S.A., Zairatyants O.V., Sinitsyn V.E., Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Irtuga O.B. Pericarditis. Clinical Guidelines 2022. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5398. doi:10.15829/1560-4071-2023-5398. EDN QMPQPU

For citation: Arutyunov G.P., Paleev F.N., Tarlovskaya E.I., Moiseeva O.M., Arutyunov A.G., Koziołova N.A., Chesnikova A.I., Rebrov A.P., Shaposhnik I.I., Petro-

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	110
Термины и определения	110
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)	111
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	111
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	111
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	113
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем	114
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	115
1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)	116
1.6.1. Клиническая картина перикардита	116
1.6.2. Клиническая картина тампонады сердца	116
1.6.3. Клиническая картина рецидивирующего перикардита	116
1.6.4. Клиническая картина постоянного и хронического перикардита	116
1.6.5. Клиническая картина миоперикардита	116
1.6.6. Клиническая картина бактериального перикардита	117
1.6.7. Клиническая картина констриктивного перикардита	117
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики	117
2.1. Критерии установления заболевания или состояния	117
2.2. Жалобы и анамнез	118
2.2.1. Жалобы и анамнез при перикардите	118
2.3. Физикальное обследование	118
2.3.1. Физикальное обследование при остром перикардите	118
2.3.2. Физикальное обследование при тампонаде сердца	118
2.3.3. Физикальное обследование при миоперикардите	118
2.3.4. Физикальное обследование при констриктивном перикардите	118
2.4. Лабораторные диагностические исследования	119
2.4.1. Лабораторные диагностические исследования при остром перикардите	119
2.4.2. Лабораторные диагностические исследования при рецидивирующем, постоянном и хроническом перикардите	119
2.4.3. Лабораторные диагностические исследования при перикардальном выпоте	119
2.4.4. Лабораторные диагностические исследования при миоперикардите	119
2.4.5. Лабораторные диагностические исследования при бактериальном перикардите	120
2.5. Инструментальные диагностические исследования	120
2.5.1. ЭхоКГ	120
2.5.1.1. Перикардальный выпот	122
2.5.1.2. Тампонада сердца	122
2.5.1.3. Желудочковая взаимозависимость	123
2.5.2. Лучевая диагностика перикардитов	123
2.5.2.1. Рентгенография	123
2.5.2.2. КТ	124
2.5.2.3. МРТ	125
2.5.3. Электрокардиография	125
2.5.4. Анализ выпота и биоптатов	126
2.6. Иные диагностические исследования	126
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения	126
3.1. Консервативное лечение	126
3.1.1. Лечение острого перикардита	126
3.1.2. Лечение рецидивирующего перикардита	127
3.1.3. Лечение постоянного и хронического перикардита	129
3.1.4. Лечение перикардального выпота, тампонады	129
3.1.5. Лечение миоперикардита	129
3.1.6. Лечение бактериального перикардита	130
3.1.7. Лечение констриктивного перикардита	130
3.2. Хирургическое лечение	130
3.2.1. Интервенционные и хирургические методы лечения заболеваний перикарда	130
3.2.2. Перикардиоцентез и дренирование перикарда	131
3.2.3. Хирургические вмешательства в лечении заболеваний перикарда	131
3.2.3.1. Формирование перикардального окна	131
3.2.3.2. Кардиолиз и перикардэктомия	132
3.2.3.3. Перикардиоскопия и биопсия	133
3.2.3.4. Интраперикардальное лечение	133
3.2.3.5. Перикардальный доступ для эпикардиальной аблации аритмий	134

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов	134
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики	134
6. Организация оказания медицинской помощи	135
6.1. Показания для плановой госпитализации	135
6.2. Показания для экстренной госпитализации	135
6.3. Показания к выписке пациента из стационара	135
6.4. Иные организационные технологии	135
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)	136
7.1. Синдромы после поражения сердца	136
7.1.1. Перикардит после ИМ	136
7.1.2. Постперикардиотомный (послеоперационный) перикардит	137
7.1.3. Травматический перикардиальный выпот	137
7.2. Идиопатический рецидивирующий перикардит	138
7.3. Гидроперикард при эндокринных заболеваниях	138
7.4. Поражение перикарда при онкологических заболеваниях	140
8. Критерии оценки качества медицинской помощи	143
Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций	149
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций	150
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата	152
Приложение Б. Алгоритмы действий врача	165
Приложение В. Информация для пациента	167

Список сокращений и условных обозначений

АД — артериальное давление
 АСК — ацетилсалициловая кислота
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ГКС — глюкокортикоиды
 ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 ИЛ — интерлейкин
 ИМ — инфаркт миокарда
 ИРП — идиопатический рецидивирующий перикардит
 КТ — компьютерная томография
 КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ
 ЛА — легочная артерия
 ЛЖ — левый желудочек
 МБТ — микобактерии туберкулеза
 МЖП — межжелудочковая перегородка
 МРТ — магнитно-резонансная томография
 НПВП — нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты
 ОСН — острая сердечная недостаточность
 ПЖ — правый желудочек
 ПП — правое предсердие
 ППТ — постперикардиотомный
 ППТС — постперикардиотомный синдром
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 СН — сердечная недостаточность
 СОЭ — скорость оседания эритроцитов

СППС — синдромы после поражения сердца
 СРБ — С-реактивный белок
 ТБП — туберкулезный перикардит
 ТТГ — тиреотропный гормон
 ФК — функциональный класс
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность
 ЦОГ — циклооксигеназа
 ЭКГ — электрокардиограмма/электрокардиография
 ЭхоКГ — эхокардиография
 АФР — α -фетопротеин
 СЕА — карциноэмбрионантген
 NYHA — New York Heart Association

Особые обозначения лекарственных препаратов и медицинских изделий

Дополнительными указательными значками обозначены: ** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Острый перикардит — это клинический синдром, имеющий полиэтиологическую природу и проявляющийся в типичных ситуациях симптомами воспаления и болями в груди, а в ряде случаев также шумом трения перикарда и/или выпотом в полость перикарда воспалительного экссудата.

Рецидивирующий перикардит — это состояние, при котором повторный эпизод острого перикардита возникает через 4–6 нед. бессимптомного периода, возникающего после купирования первого эпизода.

Постоянный перикардит — это перикардит с непрерывным течением после острого эпизода без достижения ремиссии.

Хронический перикардит — это перикардит, относящийся к перикардиальным выпотам, которые продолжаются в течение 3 мес.

Констриктивный перикардит — это отдаленное последствие любого патологического процесса, однако редко рецидивирующего перикардита, развивающегося в перикарде, в результате фибринозного утолщения и кальцификации париетального и, реже, висцерального его листков, что препятствует нормальному диастолическому заполнению камер сердца.

Тампонада сердца — это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся быстро нарастающим и постепенным сдавлением сердца за счет накопления вокруг него жидкости, крови, гноя, тромботических масс, газа в результате воспаления, травмы, разрыва сердца или диссекции аорты.

Миоперикардит — это перикардит с известным или клинически подозреваемым вовлечением миокарда. По решению Рабочей группы ESC перикардит, сопровождающийся поражением миокарда, необходимо обозначать термином "миоперикардит", а преобладающий миокардит с вовлечением перикарда — "перимиокардит".

Триада Бека — сочетание артериальной гипотензии, ослабление тонов сердца ("малое тихое сердце") и высокое венозное давление.

Экссудативно-констриктивный перикардит — редко встречающаяся форма констриктивного перикардита, характеризующаяся сдав-

лением сердца на фоне наличия выпота, значительно влияющего на гемодинамику. Основным признаком — сохранение повышенного давления в правом предсердии (ПП) (не снижается более чем на 50% от исходного или до уровня <10 мм рт.ст.) после снижения давления в полости перикарда до нормального уровня за счет удаления перикардиального выпота.

Симптом Сали-Чудновского — необычное систолическое западение или втяжение нижней части грудины и межреберных промежутков, возникающее при глубоком вдохе, иногда может определяться при констриктивном перикардите.

Медиастиноперикардит — это сочетанное воспаление клетчатки средостения и перикарда, как правило, является осложнением перикардита.

Кардиолиз — это хирургическая операция рассечения сращений между перикардиальными листками и между сердцем и окружающими его тканями.

Перикардэктомия — это хирургическая операция иссечения листков перикарда.

Перикард (околосердечная сумка) — это замкнутая щелевидная полость, окружающая сердце и содержащая до 15–50 мл серозной жидкости.

Синдром Дресслера (постинфарктный синдром) — аутоиммунное осложнение инфаркта миокарда (ИМ), проявляющееся сочетанием перикардита, плеврита и пневмонита.

Синдромы после поражения сердца (СППС) — это термин, используемый для обозначения перикардиальных синдромов, которые возникают после каких-либо повреждений оболочек сердечной мышцы. Они включают в себя возникновение перикардита после развития ИМ, постперикардиотомный синдром (ППТС) и посттравматический перикардит.

Гидроперикард (перикардиальный выпот) — это чрезмерное скопление транссудата в полости перикарда.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Острый перикардит — это воспалительное поражение перикарда с выпотом или без выпота в его полость.

Рецидивирующий перикардит — это состояние, при котором повторный эпизод острого перикардита возникает через 4–6 нед. бессимптомного периода, возникающего после купирования первого эпизода.

Постоянный перикардит — это перикардит с непрерывным течением после острого эпизода без достижения ремиссии.

Хронический перикардит — это перикардит, относящийся к перикардиальным выпотам, которые продолжаются в течение 3 мес.

Констриктивный перикардит — это отдаленное последствие любого патологического процесса, однако редко — рецидивирующего перикардита, развивающегося в перикарде, в результате фибринозного утолщения и кальцификации париетального и, реже, висцерального его листков, что препятствует нормальному диастолическому заполнению камер сердца.

Тампонада сердца — это жизнеугрожающее состояние, характеризующееся быстро нарастающим и постепенным сдавлением сердца за счет накопления вокруг него жидкости, крови, гноя, тромботических масс, газа в результате воспаления, травмы, разрыва сердца или диссекции аорты.

Миоперикардит — это перикардит с известным или клинически подозреваемым вовлечением миокарда. По решению Рабочей группы ESC перикардит, сопровождающийся поражением миокарда, необходимо обозначать термином "миоперикардит", а преобладающий миокардит с вовлечением перикарда — "перимиокардит".

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Перикардит, представляя собой воспалительный процесс, может быть как самостоятельной нозологической единицей, так и вторичным проявлением другого заболевания.

Этиологические факторы поражения перикарда можно описать как инфекционные, неинфекционные (иммунные и неиммунные — поражение смежных органов, метаболические, неопластические, травматические, ятрогенные и т.д.) и идиопатические [1–4].

Этиология заболеваний перикарда (рис. 1):

1. Идиопатический перикардит.

2. Инфекционные причины:

- вирусные (обычные) (герпес-вирусы (*вирус Энштейна-Барр*, *цитомегаловирусы*, *вирус герпеса 6-го*

Этиологические формы перикардитов по данным биопсии (n=100 человек)

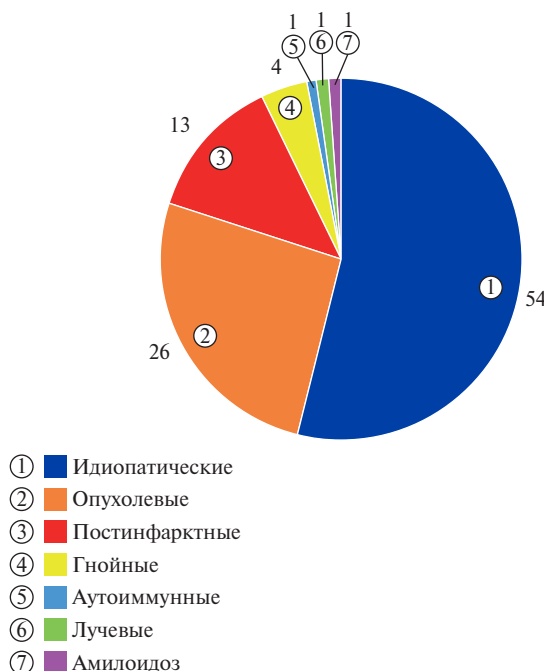


Рис. 1. Этиология перикардита.

типа), вирусы *гриппа*, *краснухи*, энтеровирусы (*вирусы Коксаки*, *ЕСНО-вирусы*), аденовирусы, вирусы *гепатитов В и С*, *вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)*, *парвовирус В19* (возможная общность с вирусными агентами миокардита) и др.);

- бактериальные или гнойные (*Mycobacterium tuberculosis*, *реже Mycobacterium avium*; *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*; *редко S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *S. aureus*, *Haemophilus parainfluenza*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella*, *Leptospira interrogans*, *Listeria*, *Providencia stuartii*, *Eikenella corrodens* и др.);

- грибковые (редко) (*Histoplasma spp.* (при сохраненном иммунитете), *Candida spp.*, *Aspergillus spp.*, *Blastomyces spp.*, *Cryptococcus neoformans* и др. (при иммунодефицитных состояниях));

- паразитарные (очень редко) (*Entamoeba histolytica*, *Echinococcus spp.*, *Toxoplasma spp.* и др.).

3. Неинфекционные причины:

а. Аутоиммунные и иммуновоспалительные:

- вызванный системными заболеваниями соединительной ткани (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Стилла взрослых, системная склеродермия, синдром Шегрена, дерматомиозит/полимиозит, системные васкулиты (гигантоклеточный артериит, неспецифический аортоартериит, узелковый полиартериит, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, синдром Бехчета));

- острая ревматическая лихорадка;

- семейная средиземноморская лихорадка;

- саркоидоз;
- IgG4-связанное заболевание;
- воспалительные заболевания кишечника;
- хроническая реакция "трансплантат против хозяина" после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток крови;

b. Травматические и ятрогенные:

Раннее начало (редко):

- прямое ранение (проникающее ранение, торакальная хирургия, перфорация пищевода);
- не прямое повреждение (непроникающие ранения, тупые травмы грудной клетки, лучевая терапия);

Позднее начало:

- посткардиотомный синдром (коронарное шунтирование, протезирование клапанов сердца и др.);
- посттравматический, включая постинтервенционные формы (имплантация искусственного водителя ритма, радиочастотная абляция, транскатетерная имплантация аортального клапана, чрескожное коронарное вмешательство, эндомиокардиальная биопсия);

- перикардит после трансплантации сердца;

c. Перикардиты, обусловленные поражением сердца и соседних органов:

- миокардиты;
- ИМ (ранний (эпистенокардический) перикардит и синдром Дресслера);
- заболевания, обусловленные высоким венозным давлением (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), легочная гипертензия);

- проксимальное расслоение аорты;

- инфаркт легкого;

- пневмония;

- эмпиема плевры;

- заболевания пищевода;

- паранеопластические синдромы;

d. Метаболические:

- терминальная хроническая болезнь почек;

- гипотиреоз;

- тиреотоксикоз;

- анорексия;

e. Новообразования перикарда:

- первичные:

— злокачественные (редко) (мезотелиомы, фибро- и ангиосаркомы);

— доброкачественные (фибромы, липомы);

- вторичные (метастатические):

— рак легкого;

— рак молочной железы;

— рак желудка;

— рак толстой кишки;

— лимфомы;

— меланома;

— саркомы и др.;

f. Лекарственные (редко):

- Волчаночноподобный синдром (прокаинамид**, метилдопа**, изониазид**, фенитоин**);

- традиционные противоопухолевые препараты (чаще ассоциированы с вторичной кардиомиопатией, в т.ч. прямой перикардиопатией) — доксорубин**, даунорубин**, блеомицин**, аналоги пиримидина, фторурацил**, циклофосфамид**, метотрексат**;

- таргетные противоопухолевые препараты — дазатиниб**, иматиниб**, третиноин**, мышьяка триоксид;

- иммунотерапия опухолей — интерлейкин (ИЛ)-2, интерферон альфа**;

- ингибиторы контрольных точек Т-клеточного иммунного ответа (АТХ моноклональные антитела) — ипилимумаб**, ниволумаб**, пембролизумаб**, цемипламб, атезолизумаб**, дурвалумаб**, авелумаб**;

- бета-лактамы антибактериальные препараты: пенициллины (перикардит гиперчувствительности, ассоциированный с эозинофилией);

- амиодарон**, тиазидные диуретики;

- стрептокиназа, оральные антикоагулянты (АТХ — антитромботические средства);

- метисергид, месалазин**, бромкриптин**, пропилтиоурацил, клозапин, циклоспорин**, ингибиторы фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), адалимумаб**, рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор человека (рЧГ-КСФ);

- некоторые вакцины;

g. Перикардиты при других ситуациях или синдромах:

- амилоидоз и другие причины нефротического синдрома;

- поликистоз почек;

- синдром Стивенса-Джонсона;

- эозинофильный синдром;

- хилоперикард;

- наследственное частичное и полное отсутствие перикарда;

- кисты перикарда.

На долю установленных инфекционных причин острого перикардита приходится только 14% [5]. В развитых странах наиболее часто встречается идиопатический/вирусный перикардит (до 85-90% больных), сопровождающийся предшествующими желудочно-кишечными или гриппоподобными симптомами [6-10], несколько чаще наблюдаемый в холодное время года [11], в то время как туберкулез, зачастую на фоне ВИЧ-инфекции, является ведущей причиной данного заболевания в развивающихся странах (64,9-70% в государствах Африки) [12, 13].

В эпоху широкого применения антибиотиков и превентивной вакцинации пациентов групп риска с целью профилактики пневмококковой пневмонии

частота бактериальных перикардитов существенно снизилась до 1-2% [29]: в их структуре наиболее распространенным патогеном остается *S. aureus*, являющийся причиной первичного гнойного абсцесса перикарда и/или гнойного перикардита у 22-31% больных [14]. Однако одновременно возросла этиологическая значимость анаэробных возбудителей (*Prevotella spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Propionibacterium acnes* и др.), а также *Borrelia burgdorferi* [5, 6].

Все большую распространенность приобретает цитомегаловирусный перикардит, наблюдающийся у лиц с иммунодефицитом и у ВИЧ-инфицированных больных.

Неинфекционные причины перикардиальных поражений занимают ~15-20% [15, 16]. Среди них 8,9-20% составляет посткардиотомный перикардит, частота которого в развитых странах прогрессивно увеличивается, что связано с ростом инвазивных вмешательств (коронарное шунтирование, имплантация искусственного водителя ритма, радиочастотная абляция, транскатетерная имплантация аортального клапана, реже — чрескожные коронарные вмешательства) [17-24]. Напротив, последние десятилетия характеризуются снижением частоты перикардитов у пациентов с перенесенным ИМ с подъемом сегмента ST, обусловленным прогрессом в терапии коронарогенного повреждения миокарда: так частота раннего (эпистенокардического) перикардита снизилась с 10-20% до 6%, а для синдрома Дресслера уменьшение составило с 3-4% до <1% [25]. К другим неинфекционным причинам следует отнести аутоиммунные заболевания (2-24%), терминальную хроническую болезнь почек (5-13% до проведения диализа, 20% — на фоне его проведения), первичный гипотиреоз (как следствие хронического аутоиммунного тиреоидита и послеоперационный) (3-37%), первичные и вторичные новообразования перикарда (5-35%), лучевую терапию рака молочной железы, легкого, пищевода или медиастинальной лимфомы Ходжкина в кумулятивной дозе >30 гр. [16, 26-32]. Недавно был описан миоэпикардит в рамках иммуноопосредованных нежелательных реакций (1%), связанных с использованием моноклональных антител — ингибиторов контрольных точек Т-клеточного иммунного ответа (ипилиумаб**, ниволумаб**, пембролизумаб**) в иммунотерапии злокачественных новообразований (метастатической меланомы, мезотелиомы, немелкоклеточного рака легкого, лимфомы Ходжкина, уротелиального рака) [33-40]. Ведущей этиологической причиной развития миоэпикардитов является вирусная инвазия [41-43]. Как и при раздельном поражении миокарда и перикарда, миоэпикардит развивается нередко после перенесенной острой респираторно-вирусной инфекции, острого тонзиллита, пневмонии, гастроэнтерита или энтероколита [44, 45]. В развивающихся

странах существенное значение в развитии миоэпикардита играют другие инфекционные агенты, особенно туберкулез [1].

Важно знать, что дебютирование острого перикардита может быть одним из проявлений паранеопластического синдрома [2, 3, 36, 46, 74]. В связи с этим целесообразно проведение направленного онкологического поиска у курящих пожилых пациентов с избыточной массой тела в случае развития острого перикардита, имеющих более высокий риск развития злокачественного новообразования (4,8% больных) [46, 47].

Идиопатический перикардит, специфическая этиология которого остается неизвестной при рутинном исследовании, наблюдается в развитых странах в 55-80% случаев, тогда как на африканском континенте на его долю приходится только 15% [5, 48]. Предполагается, что в его основе лежит прямое или опосредованное вирусное повреждение перикарда [6, 10, 49]. Вирусологические исследования в условиях острого перикардита имеют низкую мощность, и их результаты не оказывают значимого влияния на ведение больных [50]. Следовательно, принципиальным моментом в диагностике идиопатического/предположительно вирусного перикардита и определении дальнейшей тактики ведения пациента является исключение невирусных причин данного заболевания [3].

Констриктивный перикардит развивается менее чем в 1% случаев в исходе острого идиопатического перикардита. Развитие констриктивного перикардита более характерно для специфической этиологии. Риск развития констрикции возрастает до 2-5% при аутоиммунном, иммунно-опосредованном и паранеопластическом перикардитах. Самый высокий риск констрикции, достигающий 20-30%, характерен для бактериального, особенно гнойного и туберкулезного перикардитов (ТБП) [51-54].

Гнойный перикардит встречается редко, менее чем в 1% случаев [55]. Часто он ассоциирован с эмпиемой плевры или пневмонией и вызывается стафилококками, стрептококками, пневмококками или грибами у пациентов с иммунодефицитом или после оперативных торакальных вмешательств [56, 57]. Также распространение инфекции возможно из ротоглотки, гематогенным путем или по ретрофарингеальному пространству, клапанам сердца и из субдиафрагмальной области [55, 58]. Менингококковый перикардит может возникать как первичная менингококковая инфекция или вторичная форма, возникающая в результате диссеминированной менингококкемии [59].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Истинная распространенность перикардитов в популяции неясна ввиду отсутствия специфичных сим-

птомов, которые часто маскируются под клиническую картину других заболеваний, или вовсе не вызывают настороженности как у пациентов, так и у врачей. Это приводит к тому, что среди всех обратившихся за медицинской помощью в стационар диагноз выставляется только в 0,2% случаев [6], в то время как признаки перикардита (активного или перенесенного в прошлом) обнаруживаются на аутопсиях в 1-6,1% [48]. Частота острого перикардита составляет 27,7 случаев на 100 тыс. населения в год в городских поселениях Северной Италии, при этом сочетание с миокардитом наблюдается в 15% случаев [60-64]. При этом, по данным Danish National Patient Registry, за последние два десятилетия наблюдается рост на 47% частоты острого перикардита (с 10,5 на 100 тыс. населения в 1994г до 15,4 на 100 тыс. населения в 2016г) [15].

Гнойный перикардит наблюдается в настоящее время редко, составляя 1 случай на 18 тыс. госпитализированных пациентов, причем в половине случаев диагноз устанавливается только по результатам аутопсии [65, 66].

Рецидивирующее течение перикардита в течение первых 18 мес. наблюдается в 25-30% случаев [7, 60, 67], а вероятность повторного рецидива повышается до 50% [60, 67].

Смертность от острого перикардита в условиях стационара, на фоне проводимой адекватной терапии составляет 1,1% и увеличивается у пожилых пациентов, а также при наличии тяжелых сопутствующих заболеваний (пневмония, сепсис) и факторов риска (ВИЧ-инфекция, иммуносупрессия, неконтролируемый сахарный диабет, диализ, алкоголизм, хирургические вмешательства на сердце) [1]. В то же время наблюдается тенденция к снижению ранней общей смертности у пожилых больных с острым перикардитом (с 7,6% в 1999г до 5,7% в 2012г) [68]. Гнойный перикардит, характеризующийся фульминантным течением с быстрым развитием тампонады, средней продолжительностью госпитализации ~3 дней, сопровождается высоким уровнем смертности — от 42 до 77% [65, 69-71].

Заболеваемость ТБП зависит от степени эндемичности туберкулеза в регионе. В развитых странах его распространенность даже не достигает 4% [13], а в развивающихся составляет 70%, являясь основной причиной острых перикардитов [12, 13, 72]. Пандемия ВИЧ усугубляет бремя ТБП, особенно в южной части Африки [13, 73, 74]. Заболевание может развиваться в любом возрасте. Отмечено, что мужчины болеют чаще женщин [13]. Смертность при ТБП крайне высока, несмотря на использование глюкокортикоидов (ГКС), Безвременника осеннего семян экстракта (источник алкалоида Колхицина) и противотуберкулезных препаратов, которые плохо проникают в перикард, и достигает 40% [75].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Классификация перикардитов и перикардальных выпотов по МКБ-10 (русскоязычные издания 1995 и 2019гг, с версиями МКБ-10, соответственно, 1989 и 2016гг. Этот раздел МКБ-10 не изменился)

I30 — Острый перикардит

Включен: острый перикардальный выпот.

Исключен: ревматический перикардит (острый) — I01.0.

I30.0 — Острый неспецифический идиопатический перикардит

I30.1 — Инфекционный перикардит (включая пневмококковый, гнойный, стафилококковый, стрептококковый, вирусный, пиоперикардит)

При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют второй дополнительный код (B95-B98).

Примечание: в РФ второй дополнительный код не применяется¹.

I30.8 — Другие формы острого перикардита

I30.9 — Острый перикардит неуточненный

I31 — Другие болезни перикарда

Исключены: некоторые текущие осложнения острого инфаркта миокарда (I23.0 — Гемоперикард как ближайшее осложнение острого инфаркта миокарда, I23.8 — Другие текущие осложнения острого инфаркта миокарда), посткардиотомический синдром (I97.0), травма сердца (S26.-), болезни, уточненные как ревматические (I09.2 — Хронический ревматический перикардит — слипчивый, а также ревматические медиастиноперикардит, миоперикардит).

I31.0 — Хронический адгезивный перикардит (включая слипчивый, адгезивный медиастиноперикардит)

I31.1 — Хронический констриктивный перикардит (включая кальциноз перикарда)

I31.2 — Гемоперикард, не классифицированный в других рубриках

I31.3 — Перикардальный выпот (невоспалительный) (включая хилоперикард)

I31.8 — Другие уточненные болезни перикарда (включая эпикардальные бляшки, очаговые перикардальные сращения)

I31.9 — Болезни перикарда, неуточненные (включая тампонаду сердца и хронический перикардит без дополнительных указаний)

¹ Письма Минздрава России от 19.01.2009г № 14-6/10/2-178 "О порядке выдачи и заполнения медицинских свидетельств о рождении и смерти", от 26.04.2011г № 14-9/10/2-4150 "Об особенностях кодирования некоторых заболеваний класса IX МКБ-10", Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы "Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти". Зайратьянц О. В. и соавт. №№ 45-56, 2019. www.mosgorzdrav.ru).

I32* — Перикардит при болезнях, классифицированных в других рубриках

Примечание: по правилам МКБ-10 применяются только как вторые, дополнительные к первым основным кодам (со знаком †). В РФ вторые дополнительные коды не применяются (письма Минздрава России от 19.01.2009г № 14-6/10/2-178 "О порядке выдачи и заполнения медицинских свидетельств о рождении и смерти", от 26.04.2011г № 14-9/10/2-4150 "Об особенностях кодирования некоторых заболеваний класса IX МКБ-10", Методические рекомендации Департамента здравоохранения города Москвы "Правила формулировки патологоанатомического диагноза, выбора и кодирования по МКБ-10 причин смерти". Зайратьянц О. В. и соавт. №№ 45-56, 2019. www.mosgorzdrav.ru).

I32.0* — Перикардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках

I32.1* — Перикардит при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках

I32.8* — Перикардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

Клиническая классификация перикардитов

1. По течению:

- a. острый перикардит (максимально до 4-6 недель);
- b. подострый перикардит (перикардит длительностью более 4-6 недель, но менее 3 месяцев без ремиссии);
- c. хронический перикардит (более 3 месяцев);
- d. рецидивирующий перикардит (перикардит, возникающий после разрешения первого эпизода острого перикардита и наличия бессимптомного периода не менее 4-6 недель):
 - o интермиттирующий или перемежающийся (с бессимптомными периодами без применения терапии более 6 недель);
 - o непрерывно-рецидивирующий (прекращение или снижение интенсивности противовоспалительной терапии приводит к возникновению рецидива менее чем за 6 недель).

2. По наличию или отсутствию выпота:

- a. сухой (фибринозный);
- b. экссудативный/экссудативно-констриктивный:
 - o по характеру выпота:
 - транссудат (гидроперикард),
 - экссудат:
 - серозный,
 - геморрагический,
 - гнойный и гнилостный (пиоперикард),
 - хилезный (хилоперикард);

o по степени выпота (объем выпота или эхокардиографическое (ЭхоКГ) измерение в конце диастолы):

- небольшой выпот (50-100 мл или <10 мм),
- умеренный выпот (100-500 мл или 10-20 мм),
- выраженный выпот (>500 мл или >20 мм).

3. По наличию гемодинамических нарушений:

- a. тампонада сердца;
- b. перикардальная констрикция (констриктивный (сдавливающий) перикардит или "панцирное сердце").

Морфологическая классификация болезней перикарда

1. Скопления жидкости в полости перикарда (невоспалительный выпот в перикарде)

- *серозный* (транссудат, например, при гипоальбуминемии любой этиологии);
- *серозно-геморрагический* (транссудат с примесью крови — при опухолях и их метастазах с поражением перикарда, лучевой терапии органов грудной клетки, тупых травмах сердца и грудной клетки);
- *геморрагический* — гемоперикард (кровь при разрывах миокарда при ИМ или аритмогенной дисплазии правого желудочка (ПЖ), расслоении и разрывах аневризм восходящего отдела дуги аорты, травмах сердца и др.);

• *хилезный* — хилоперикард (при обструкции грудного лимфатического протока и нарушении лимфооттока из перикарда любой этиологии);

2. Перикардит (воспаление листков перикарда)

По патогенезу:

- **первичные** (острый неспецифический идиопатический перикардит, инфекционные и паразитарные перикардиты, чаще вирусные);
- **вторичные** (инфекционные, аутоиммунные, неопластические, метаболические, травматические, ятрогенные и др. проявления и осложнения миокардита, различных заболеваний органов грудной клетки, системных заболеваний, оперативных вмешательств на сердце, лучевой терапии и т.д.).

По характеру воспаления и воспалительного экссудата:

- *серозный*, при наличии примеси крови — *серозно-геморрагический* (острый неспецифический идиопатический перикардит, первичный инфекционный вирусный, при опухолях и их метастазах с поражением эпи- и/или перикарда, тупых травмах сердца и грудной клетки, лучевой терапии органов грудной клетки, после оперативных вмешательств на сердце и др.);
- *фибринозный, "сухой"* ("волосатое сердце", "bread and butter pericarditis" — первичный инфекционный, при уремии, очаговый фибринозный — при трансмуральном ИМ, постинфарктном синдроме Дресслера и др.);
- *фибринозно-гнойный* (первичный инфекционный — бактериальный и/или микотический, при

инфицировании выпота, других видов перикардита, сепсисе);

- *фибринозно-геморрагический* (первичный инфекционный, при опухолях и их метастазах с поражением эпи- и/или перикарда, тупых травмах сердца и грудной клетки, лучевой терапии органов грудной клетки, после оперативных вмешательств на сердце, уремии и др.);

- *гнойный* и (редко) *гнилостный* (пиоперикардит, первичный инфекционный — бактериальный и/или микотический, вторичный — при переходе воспаления с органов средостения, инфицировании выпота, других видов перикардита, сепсисе);

- *казеозный* (при туберкулезе, три стадии — сухая — фибринозная, влажная — экссудативная, серозно-фибринозная, и абсорбционно-констриктивная);

- *фиброзный* — адгезивный (слипчивый), облитерирующий, констриктивный (стенозирующий), медиастиноперикардит (обычно в исходе других перикардитов, редко — первичный). Вариант хронического фиброзного перикардита — с обызвествлением сращений перикарда — кальциноз перикарда, очаговый и диффузный ("панцирное сердце").

3. Прочие болезни перикарда

- пороки развития (полное и частичное отсутствие, врожденные кисты и дивертикулы);

- эпикардальные бляшки (очаговый склероз эпикарда);

- сращения перикарда (единичные сращения);

- кисты и дивертикулы перикарда (приобретенные).

4. Опухоли перикарда

- первичные опухоли перикарда (доброкачественные и злокачественные — мезотелиома и др.);

- метастазы злокачественных опухолей другой локализации или их прорастание в перикард (чаще — рака легкого, молочных желез, желудка);

- поражения при лимфомах и лейкозах.

1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний, состояний)

1.6.1. Клиническая картина перикардита

Для острого вирусного или идиопатического перикардита в дебюте болезни характерны следующие проявления: боль в груди, шум трения перикарда и специфические конкордантные изменения сегмента ST и депрессия интервала PQ или PR. Начало болезни в большинстве случаев острое, первое проявление болезни — боль в груди. Типична острая, разлитая боль, иррадирующая в плечи, лопатку, спину. Боль усиливается на вдохе, что требует проведения дифференциального диагноза с плевритом, при кашле и глотании (проба с глотком воды). Боль ослабевает в положении лежа на животе. В остром периоде возможны, но не обязательны гипертермия, миал-

гия, слабость, нарушения ритма. Одышка не типична в раннем дебюте болезни. Ее появление и нарастание свидетельствуют о нарастании объема экссудата. Острый перикардит разрешается через 2-6 нед. У большинства пациентов с острым вирусным или идиопатическим перикардитом благоприятный долгосрочный прогноз [52].

При остром идиопатическом перикардите тампонада сердца развивается редко, ее развитие характерно для злокачественных опухолей, туберкулеза или гнойного перикардита.

1.6.2. Клиническая картина тампонады сердца

Основные жалобы, которые предъявляют больные с тампонадой сердца или ее угрозой при остром перикардите, — это жалобы на приступы резкой слабости, появление головокружения, обмороков, усиление одышки, обусловленной гиповолемией малого круга кровообращения. Типична поза пациента — больной сидит с наклоном вперед. Кожные покровы бледные, холодные, цианоз. Возможны отеки лица, преимущественно левой руки из-за сдавления безымянной вены, появление и нарастание отеков. При осмотре больного отмечаются набухание шейных вен (менее заметное у больных с гиповолемией). Центральное венозное давление повышается до 200-300 мм рт.ст. (за исключением случаев тампонады при низком давлении у больных с гиповолемией), сохранение снижения венозного давления на вдохе. Артериальная гипотензия прогрессирует или может отсутствовать, особенно у больных с ранее наблюдавшейся артериальной гипертензией. Сочетание артериальной гипотензии, ослабления тонов сердца и расширения яремных вен носит название *триады Бека*. Появляется парадоксальный пульс, нарастает тахикардия. Наблюдается одышка или учащенное дыхание при отсутствии хрипов в легких. Увеличивается печень, появляется асцит.

1.6.3. Клиническая картина рецидивирующего перикардита

Четких клинических предвестников рецидивирующего течения перикардита нет, однако пациенты с долго сохраняющейся лихорадкой более склонны к рецидивам, чем пациенты с нормализацией температурной реакции к 5-7-му дню.

1.6.4. Клиническая картина постоянного и хронического перикардита

Клиническая картина постоянного и хронического перикардита принципиально не отличаются от рецидивирующего перикардита.

1.6.5. Клиническая картина миоперикардита

К наиболее частым жалобам пациентов с миоперикардитом относятся следующие:

— боль в груди, локализуемая за грудиной и/или в левой половине грудной клетки, усиливающаяся при глубоком дыхании и в горизонтальном положении. Возможна иррадиация боли в шею, левое плечо и нижнюю челюсть [76]. Боль в груди наблюдается более чем у 90% пациентов [77];

— неспецифические симптомы, такие как лихорадка (>50%), общая слабость (>50%), потливость и т.д.

Внезапная сердечная смерть также может являться (единственным или в сочетании с другими симптомами) фатальным проявлением миоперикардита [78].

1.6.6. Клиническая картина бактериального перикардита

Клиническая картина хронического сдавления сердца чаще всего протекает под маской сердечной недостаточности (СН) [13, 79]. Основными проявлениями являются перикардиальный выпот (встречается в 79% случаев), выпотно-констриктивный перикардит и констриктивный перикардит, частота которого в связи с активным использованием противотуберкулезных препаратов снизилась с 30-60% до 5-25% [12].

1.6.7. Клиническая картина констриктивного перикардита

В течении констриктивного перикардита можно выделить 4 периода:

1. скрытый;
2. начальных клинических проявлений;
3. выраженных клинических проявлений;
4. дистрофический (терминальный).

Скрытый период соответствует развитию адгезивного перикардита, когда полость перикарда заполняется нежными спайками, которые не влияют на работу сердца и общую гемодинамику. Отсутствует классическая "триада Бека" (высокое венозное давление, асцит, "малое тихое сердце"). Он может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет.

Начальный период, характеризующийся нарастающими гемодинамическими нарушениями, которые проявляют себя только при физической нагрузке. Диастолическая дисфункция желудочков сердца приводит к повышению венозного давления по большому кругу, помимо этого, спайки между париетальным и висцеральным листками перикарда сдавливают верхнюю и нижнюю полые вены в местах их впадения в ПП. Появляется набухание шейных вен, усиливающееся на вдохе, и одутловатость лица.

Особые формы констриктивного перикардита

Помимо классического хронического констриктивного перикардита, выделяют более редкие формы: переходящую констриктивную и экссудативно-констриктивную.

Преходящий констриктивный перикардит развивается после перенесенного острого или экссудативного с незначительным выпотом воспаления околосердечной сумки и разрешается после проведения противовоспалительной терапии [6, 80]. Характеризуется клиническими проявлениями скрытого или начального периода констриктивного перикардита.

Экссудативно-констриктивный перикардит — редкая встречающаяся форма констриктивного перикардита, характеризующаяся сдавлением сердца на фоне наличия выпота, значительно влияющего на гемодинамику [81]. Развивается в результате опухолевого поражения, проведения химиотерапии, бактериальной инфекции (особенно туберкулезной в эндемичных странах), а также после оперативных вмешательств на сердце [82]. Основной признак — сохранение повышенного давления в ПП (не снижается более чем на 50% от исходного или до уровня <10 мм рт.ст.) после снижения давления в полости перикарда до нормального уровня за счет удаления перикардиального выпота [81].

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1. Критерии установления заболевания или состояния

Диагноз перикардит ставится на основании характерных жалоб и анамнеза пациента.

Жалобы могут варьироваться в зависимости от типа перикардита (острый, рецидивирующий, хронический, перикардиальный выпот, миоперикардит, тампонада сердца, констриктивный перикардит). Жалобы и особенности анамнеза у пациентов с перикардитом подробно описаны в Разделе 2.2. Жалобы и анамнез.

Выявления признаков перикардита при лабораторном обследовании:

- Повышение уровня маркеров воспаления С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ).
- Повышение уровня маркеров повреждения миокарда креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) и тропонинов I, T.

Выявление признаков перикардита при инструментальном обследовании:

- Выявления признаков перикардита по данным ЭхоКГ.
- Выявление признаков перикардита по данным компьютерной томографии (КТ).
- Выявление утолщения листков перикарда по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
- Выявление признаков перикардита на электрокардиограмме (ЭКГ) (в динамике).

2.2. Жалобы и анамнез

2.2.1. Жалобы и анамнез при перикардите

Наиболее характерными являются:

- **Боль в груди**, боли острые, интенсивные, жгучие, что практически совпадает с характеристикой боли при остром ИМ (отмечается в 85-90%).
- **Одышка** присутствует практически во всех случаях острого перикардита и обусловлена развитием диастолической дисфункции.
- **Лихорадка** не имеет строгой закономерности, а в ряде случаев отсутствует. Однако большинство авторов считают, что для классического варианта острого перикардита характерна невыраженная субфебрильная температура.
- При ограниченных малых выпотах больные жалоб не предъявляют [84, 85]. При умеренных выпотах больные предъявляют жалобы на нарастающую одышку, сначала при физической нагрузке, затем в покое, тупые, ноющие боли за грудиной и/или перикардиальной области, которые характеризуют как чувство "распирания" или "наполнения" [86]. При выраженных выпотах и гемодинамических нарушениях появляются жалобы на головокружения и сердцебиения из-за развития гипотонии и рефлекторной тахикардии. При постепенно нарастающих выраженных выпотах могут возникать симптомы сдавления близлежащих органов: тошнота и отсутствие аппетита (сдавление диафрагмы), дисфагия (сдавление пищевода), охриплость голоса (сдавление возвратного гортанного нерва), икота (сдавление диафрагмально-го нерва).

2.3. Физикальное обследование

2.3.1. Физикальное обследование при остром перикардите

- Рекомендуются физикальное обследование у всех пациентов с подозрением на перикардит для верификации диагноза [1, 3, 88-90].

ЕОК IC (УУР А, УДЦ 2)

Комментарии. В редких ситуациях удается обнаружить характерную позу пациента: он стремится сесть так, чтобы колени были максимально прижаты к грудной клетке, при этом грудная клетка, как правило, наклонена вперед. Эта поза свидетельствует о наличии большого выпота в полости перикарда.

Высокая скорость снижения систолического артериального давления (АД) или абсолютные значения систолического АД <100 мм рт.ст. являются основанием для предположения о наличии большого объема выпота в перикарде. **Аускультативно** тоны сердца приглушены, либо глухие. Шум трения перикарда определяется у трети пациентов в первый день болезни. В последующие дни частота выявления шума резко снижается, составляя единичные случаи.

При выраженных выпотах и высоком риске тампонады появляются признаки гемодинамических

нарушений, известных как триады Бека: гипотония, пульсация яремных вен и приглушенные тоны сердца [87].

2.3.2. Физикальное обследование при тампонаде сердца

При объективном обследовании выявляются типичные клинические симптомы и признаки: гипотензия, тахикардия, пульсация яремных вен за счет их растяжения и повышения давления в них, парадоксальный пульс, значительное ослабление звучности тонов сердца на всех точках выслушивания. Парадоксальный пульс является патогномоничным симптомом тампонады сердца и проявляется снижением систолического АД более чем на 10 мм рт.ст. на вдохе при спокойном дыхании [88].

2.3.3. Физикальное обследование при миоперикардите

В большинстве случаев у пациентов обнаруживаются лихорадка и тахикардия. При этом температура тела редко превышает 38° С [89]. При аускультации сердца может выявляться шум трения перикарда, выслушиваемый в области абсолютной сердечной тупости. При развитии тампонады сердца могут быть обнаружены признаки бивентрикулярной СН.

2.3.4. Физикальное обследование при констриктивном перикардите

Период выраженных клинических изменений характеризуется персистирующим повышением венозного давления (200-300 мм вод. ст.). Из-за выраженного сдавления верхней полой вены появляется характерный внешний вид больного: одутловатая цианотичная голова создает впечатление монументальности ("консульская голова"), развивается "воротник Стокса". Обращает на себя внимание отсутствие ортопноэ, несмотря на нарастающий цианоз и учащение дыхания в горизонтальном положении. Прогрессирующая из месяца в месяц одышка носит постоянный характер и никогда не бывает в виде приступов, при физической нагрузке не происходит нарастания интенсивности.

Один из самых характерных признаков при объективном исследовании — это выраженный асцит и гепатомегалия, являющиеся следствием надпеченочной портальной гипертензии. Особенностью констриктивного перикардита является то, что асцит и гепатомегалия предшествуют отеку нижних конечностей.

При глубоком вдохе иногда может определяться необычное систолическое западение или втяжение нижней части грудины и межреберных промежутков (симптом Сали-Чудновского), что объясняется появлением экстракардиальных сращений. При аускультации I и II тоны глухие. Появляется стойкая тахи-

кардия и возможен парадоксальный пульс, который в отличие от тампонады встречается не более чем в 33% случаев [1, 3, 90]. При рубцовом прорастании миокарда предсердий возникает фибрилляция предсердий.

2.4. Лабораторные диагностические исследования

2.4.1. Лабораторные диагностические исследования при остром перикардите

Обязательно определение **уровня маркеров воспаления**. Повышение маркеров воспаления, в первую очередь СРБ в сыворотке крови, и увеличение СОЭ в общем (клиническом) анализе крови, как и повышение числа лейкоцитов, встречается у большинства пациентов. Повышение уровня этих маркеров рассматривается как диагностически значимый признак, подтверждающий наличие воспалительного заболевания. В силу полиэтиологичности острого перикардита специфических биохимических маркеров не существует. Динамика маркеров воспаления необходима для контроля активности заболевания и эффективности лечения [91]. У пациентов с сопутствующим перикардиту поражением миокарда отмечается повышение уровня специфических маркеров повреждения миокарда активности креатинкиназы МВ фракции в крови (КФК-МВ) и тропонинов I, T в крови [92, 93].

- Рекомендовано с целью диагностики всем пациентам с подозрением на острый перикардит определение маркеров воспаления (исследование уровня СРБ в сыворотке крови) и повреждения миокарда (Исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови — КФК-МВ, Исследование уровня тропонинов I, T в крови) [91-93].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

2.4.2. Лабораторные диагностические исследования при рецидивирующем, постоянном и хроническом перикардите

В 8-50% случаев у пациентов с рецидивирующим перикардитом отмечается повышение аминотрансфераз [94, 95]. У трети больных с рецидивирующим перикардитом регистрируется повышение маркеров повреждения миокарда (тропонин, КФК-МВ) [6]. Кроме того, в анализах крови часто (до 80% случаев) выявляются нейтрофильный лейкоцитоз, ускорение СОЭ и повышение уровня СРБ. Последний ассоциируется с высоким риском рецидива заболевания. Маркером аутовоспалительной природы заболевания и активации макрофагального звена иммунитета, связанного с повышением уровня ИЛ-18, является ферритин. Поэтому уровень ферритина необходимо определять во время рецидива заболевания, наряду СРБ. Оценку цитокинового профиля в реальной клинической практике проводить неце-

лесообразно, т.к. концентрация провоспалительных цитокинов широко варьирует в течение суток. Если рецидивирующий процесс не связан с системными заболеваниями соединительной ткани, то уровень ревматоидного фактора, системы комплемента, антинуклеарного фактора и других специфических аутоантител не повышен.

- Рекомендовано с целью диагностики всем пациентам с рецидивирующим перикардитом выполнение лабораторного обследования, включающего общий (клинический) анализ крови, определение активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, исследование уровня СРБ в сыворотке крови и исследование уровня ферритина в крови, всем пациентам с подозрением на рецидив перикардита [1, 6, 83, 95].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с рецидивирующим перикардитом определение маркеров повреждения миокарда (исследование уровня тропонинов I, T в крови и уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови), всем пациентам с подозрением рецидива перикардита в рамках дифференциального диагноза болевого синдрома в грудной клетке [1, 6, 83].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с рецидивирующим перикардитом определение содержания ревматоидного фактора и антител к экстрагируемым ядерным антигенам в крови, всем пациентам с подозрением рецидива перикардита для исключения аутоиммунного генеза заболевания [1, 95].

ЕОК нет (УУР C, УДД 5)

2.4.3. Лабораторные диагностические исследования при перикардальном выпоте

- Рекомендовано с целью диагностики всем пациентам при подозрении на выпот в полость перикарда определение маркеров воспаления (исследование уровня СРБ в сыворотке крови) [1].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

2.4.4. Лабораторные диагностические исследования при миоперикардите

Основанием для диагноза "миоперикардит" является наличие критериев острого перикардита, сопровождающихся признаками повреждения миокарда (повышение тропонинов I или T, КФК-МВ). Появление очагового или диффузного снижения функции левого желудочка (ЛЖ) *de novo* у пациентов с повышенными биомаркерами миокарда и клиническими признаками острого перикардита указывает на преобладание миокардита с вовлечением перикарда ("перимиокардит") [1].

К лабораторным методам диагностики, применяемым у пациентов с миоперикардитом, относят следующие:

- общий (клинический) анализ крови с определением лейкоцитарной формулы и СОЭ;
- исследование уровня СРБ в сыворотке крови;
- маркеры повреждения миокарда: исследование уровня тропонинов I, T в крови, исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови (КФК-МВ).

• Рекомендовано с целью диагностики всем пациентам с миоперикардитом выполнение лабораторного обследования, включающего общий (клинический) анализ крови, для выявления признаков воспаления [1].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Рекомендовано с целью диагностики всем пациентам с миоперикардитом определение маркеров воспаления (исследование уровня СРБ в сыворотке крови) и повреждения миокарда (исследование уровня тропонинов I, T в крови тропонин I или T, исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови (КФК-МВ)) [1].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.4.5. Лабораторные диагностические исследования при бактериальном перикардите

Для гнойного перикардита характерна высокая лихорадка. Он может сопровождать сепсис [55]. При подозрении на гнойный перикардит следует как можно быстрее провести диагностический перикардиоцентез. Для перикардиальной жидкости характерно низкое отношение глюкозы перикарда к сыворотке (в среднем 0,3) и повышение количества лейкоцитов в жидкости перикарда с высокой долей нейтрофилов (среднее число клеток 2,8/мкл, 92% нейтрофилов), что отличает гнойную форму от туберкулезной (отношение глюкозы 0,7, число клеток 1,7/мкл, 50% нейтрофилов) и от неопластической (отношение глюкозы 0,8, число клеток 3,3/мкл, 55% нейтрофилов) [97]. Микробиологическое (культуральное) исследование перикардиальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы является обязательным.

• При подозрении на гнойный перикардит рекомендовано как можно быстрее провести диагностический перикардиоцентез [97].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

• Всем пациентам при подозрении на гнойный перикардит рекомендовано микробиологическое (культуральное) исследование перикардиальной жидкости на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы [55].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

2.5. Инструментальные диагностические исследования

2.5.1. ЭхоКГ

• Рекомендовано с целью диагностики и при диспансерном наблюдении всем пациентам с из-

вестным диагнозом перикардита выполнение трансторакальной ЭхоКГ в сочетании с доплер-ЭхоКГ [1, 83, 98-102].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Трехмерная ЭхоКГ предоставляет больше возможностей для полноценного анализа всего перикарда в любой анатомической плоскости, и, следовательно, ее выполнение увеличивает вероятность обнаружения локального выпота и гарантирует более точную количественную оценку объема жидкости в нем.*

В норме толщина перикарда составляет <3 мм. В целом в оценке толщины перикарда чреспищеводная ЭхоКГ считается более чувствительной и, следовательно, более точной, чем трансторакальная.

При проведении ЭхоКГ могут быть выявлены ранние признаки констриктивного перикардита, такие как парадоксальное диастолическое движение межжелудочковой перегородки (МЖП) (Приложение А3, рис. 2) [80].

При констриктивном перикардите имеется значительная зависимость профиля кровотока через митральный и трикуспидальный клапаны от фаз дыхания:

— по данным импульсно-волновой доплерографии, в начале вдоха максимальная скорость трансмитрального пика Е уменьшается на $\geq 25\%$;

— в начале выдоха максимальная скорость транстрикуспидального пика Е уменьшается на $\geq 40\%$ (Приложение А3, рис. 2) [100].

В диагностике констриктивного перикардита также может быть полезна тканевая доплерография, демонстрирующая так называемый феномен "annulus reversus", заключающийся в том, что нормальная или повышенная ранняя диастолическая скорость движения медиальной части митрального кольца (медиальная е') оказывается выше, чем ранняя диастолическая скорость движения латеральной части фиброзного кольца (латеральная е') (Приложение А3, рис. 3) [101].

Сочетание разнонаправленного смещения МЖП в зависимости от фаз дыхания с увеличением ранней диастолической скорости движения медиальной части митрального кольца (медиальная е') ≥ 9 см/сек имеет самую высокую диагностическую чувствительность (87%) и специфичность (91%) [102].

При ЭхоКГ исследовании для выявления констрикции перикарда могут быть использованы дополнительные показатели, в т.ч. деформация (strain). При констриктивном перикардите глобальная продольная деформация обычно сохранена, тогда как окружностная (циркулярная) деформация, скручивание и раннее диастолическое раскручивание снижены [103]. Этот тип нарушения деформации, "strain reversus", является аналогом "annulus reversus", выявляемым при проведении тканевой доплерографии. Показано, что это нарушение является обратимым после проведения перикардэктомии [103].

Таблица 1

Чувствительность и специфичность ЭхоКГ признаков констриктивного перикардита

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
Изменение пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения $\geq 25\%$; обратный ток крови в печеночных венах во время вдоха; $\geq 25\%$ ортоградный диастолический кровоток [111]	88	67
Изменение пиковой скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения $\geq 10\%$ [106]	84	91
Пиковая скорость раннего наполнения желудочков >100 см/с, цветное М-модальное исследование [107]	74	91
Вариабельность систолического/диастолического кровотока в легочных венах в зависимости от фазы дыхания $\geq 65\%$ на вдохе + изменение пика диастолического трансмитрального кровотока $\geq 40\%$ [115]	86	94
Вариабельность диастолического кровотока в легочных венах в зависимости от фазы дыхания $\geq 18\%$ [107]	79	91
Расширение печеночных вен, W-волна [117]	68	100
Отклонение межжелудочковой перегородки, М-модальное исследование [116]	88	80
Отклонение межжелудочковой перегородки, двухмерная ЭхоКГ [116]	62	93
Двухфазное смещение межжелудочковой перегородки в фазу ранней диастолы, доплеровская визуализация тканей (≥ 7 см/с) [104]	82	93
Утолщение перикарда, М-модальное исследование [116]	53/100	100/50
Утолщение перикарда, двухмерная ЭхоКГ [111]	36	—
Увеличение левого предсердия, М-модальное исследование [117]	75	100
Раннее открытие клапана легочной артерии, М-модальное исследование [117]	14	100
Уплотнение задней стенки левого желудочка [111, 117]	92/64	100/90

Сокращение: ЭхоКГ — эхокардиография.

Констриктивный перикардит

Трансторакальная ЭхоКГ является надежным способом установить это изменение и, при обнаружении утолщения ≥ 3 мм, обладает 95% чувствительностью и 86% специфичностью (Приложение А3, рис. 4) [3].

Более ценной находкой будут участки адгезии, которые при двумерной ЭхоКГ проявляются втяжением перикарда вслед за миокардом во время систолы без изменения эхо-негативного пространства между ними. Обнаружение распространенных участков адгезии перед легочной артерией (ЛА) и за боковой стенкой ЛЖ (при М-модальном исследовании за стенкой ЛЖ) говорит о генерализованном утолщении листков околосердечной сумки.

Парадоксальное движение МЖП во время ранней диастолы является характерным для пациентов с констриктивным перикардитом. Во время вдоха движение происходит в сторону ЛЖ, во время выдоха — в противоположном направлении [3]. При М-модальном исследовании это проявляется выемкой в раннюю диастолу при определении движения МЖП, что напоминает нарушения сокращения-расслабления миокарда, наблюдаемые при блокаде левой ножки пучка Гиса или электростимуляции ПЖ (Приложение А3, рис. 5). При определении этого признака двумерной ЭхоКГ чувствительность составляет 62%, а специфичность — 93% [3]. Использование доплеровской визуализации тканей может существенно увеличить чувствительность метода до 82,5% [104].

Допплер-ЭхоКГ позволяет определить парадокс кольца. Он заключается в том, что при относительном сохранении способности миокарда растяги-

ваться в продольном направлении деформация продольной оси ЛЖ и продольная ранняя диастолическая скорость либо нормальные, либо, по мере прогрессирования констриктивного перикардита, увеличиваются. В то время как при рестриктивной кардиомиопатии или при заболеваниях миокарда происходит снижение этих показателей. При этом усредненная максимальная тканевая скорость раннего диастолического смещения септальной части митрального кольца выше латеральной (Приложение А3, рис. 6) [101, 105–110]. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность (95% и 96%, соответственно), ограничение данного признака при диагностике будет проявляться в случае неоднородности поражения перикарда или при кальцификации кольца митрального клапана.

Характерно динамическое изменение атриовентрикулярного кровотока в зависимости от фазы дыхания (Приложение А3, рис. 7), что отличает констриктивный перикардит от рестриктивной кардиомиопатии. На вдохе пиковая скорость крови уменьшается, а время изометрического расслабления желудочков увеличивается. На выдохе — атриовентрикулярный кровоток возвращается к нормальным значениям. Как правило, прирост пиковой скорости составляет $\geq 25\%$ на вдохе по сравнению с выдохом [111]. Этот признак обладает 85% чувствительности и 90% специфичности [102].

Однако до 20% пациентов с констриктивным перикардитом могут не иметь характерных изменений кровотока, что связывают с наличием смешанных констриктивно-рестриктивных заболеваний и/или

со значительным повышением давления внутри левого предсердия [112].

Другими признаками констриктивного перикардита считаются: уменьшение раскрытия митрального клапана во время предсердной систолы, преждевременное открытие клапана ЛА [113].

Застой по большому кругу проявляется отсутствием коллабирования полых и печеночных вен. Особенностью является выявляемый при доплер-ЭхоКГ обратный кровоток, усиливающийся на выдохе больше чем на вдохе (Приложение А3, рис. 8) [114]. В отличие от констриктивного перикардита для рестриктивной кардиомиопатии характерно обратное соотношение.

В легочных венах также определяются изменения кровотока в зависимости от фазы дыхания аналогичные вариациям тока крови через атриовентрикулярные отверстия, но с более выраженными скоростными показателями [115]. При рестриктивной кардиомиопатии наблюдается снижение скорости кровотока во всех фазах дыхательного цикла без выраженных вариаций. Кроме того, констриктивный перикардит часто сопровождается асцитом и гидротораксом, также выявляемыми при ЭхоКГ (табл. 1).

2.5.1.1. Перикардиальный выпот

Большое количество выпота в полости перикарда (эхогенативное пространство в диастолу >20 мл), тампонада сердца, наряду с повышением температуры $>38^{\circ}\text{C}$, подострым течением, отсутствием эффекта от нестероидных противовоспалительных препаратов в течение 7 дней являются факторами неблагоприятного прогноза [87, 118, 119]. А при наличии хотя бы одного фактора неблагоприятного прогноза требуются госпитализация и поиск причины [1].

В норме в полости перикарда содержится 10–50 мл жидкости, относящейся к ультрафильтрату плазмы, который служит смазкой между листками перикарда [1]. Воспалительный процесс перикарда ведет к формированию экссудата в полости перикарда, при тяжелой ХСН и/или высокой легочной гипертензии за счет снижения реабсорбции при увеличении системного венозного давления между листками перикарда накапливается трансудат [84].

2.5.1.2. Тампонада сердца

Наличие выпота в перикарде при тампонаде сердца может быть легко идентифицировано при ЭхоКГ-исследовании. Как правило, сердце имеет нормальные размеры. При этом определяются небольшие размеры предсердий и желудочков из-за недостаточного их заполнения кровью в диастолу, но отмечается их хорошая систолическая функция (компенсаторный гиперкинез стенок).

Если выпот не очень большой, развитие тампонады определяет скорость накопления жидкости, а не

ее количество. Если жидкость накапливается быстро, возможно развитие тампонады сердца с небольшим выпотом в перикард с расхождением его листков всего лишь на 10 мм. И наоборот, тампонада сердца может не развиваться даже при большом перикардиальном выпоте, если он накапливается медленно. Как правило, количество выпота в перикарде легко оценить в диастолу при измерении величины выпота между его листками в сантиметрах (перпендикулярно стенкам желудочков), обычно в парастернальной позиции:

1) минимальный перикардиальный выпот обычно видно только в систолу и без гемодинамических последствий;

2) расхождение листков перикарда <1 см соответствует примерно 300 мл выпота;

3) расхождение листков перикарда на 1–2 см — ~ 500 мл выпота;

4) расхождение листков перикарда на 2 см — обычно соответствует >700 мл выпота;

5) Симптом "качающегося сердца" возникает при большом перикардиальном выпоте, когда создаются условия для чрезмерных колебательных движений сердца. Это состояние часто сопровождается тампонадой и электрической альтернативой на ЭКГ.

При выполнении трансторакальной ЭхоКГ могут быть обнаружены такие особенности перикардиального выпота, как наличие и локализация в нем фибринозных нитей или сгустков. Перикардиальный выпот, связанный с терминальной стадией заболеваний почек, также может эффективно анализироваться при ЭхоКГ [121].

При нарастании выпота перикарда ЭхоКГ визуализация подтверждает формирование тампонады, что проявляется:

1) стабильным расширением нижней полой вены, которая значимо не спадается на высоте вдоха;

2) уменьшенным объемом прямого трансмитрального кровотока в ЛЖ, выявляемым при доплеровском исследовании;

3) компрессией во время диастолы ПЖ, или его коллабированием в тяжелых случаях;

4) коллабированием ПП в систолу [122].

У пациентов с тампонадой сердца при дыхании могут выявляться значительные изменения размеров камер сердца. Так, при вдохе отмечается увеличение ПЖ с сопутствующим уменьшением размеров ЛЖ. Наоборот, во время выдоха ПЖ уменьшается в размерах с одновременным увеличением размеров ЛЖ.

Однако следует отметить, что в определенных условиях некоторые ЭхоКГ особенности формирования тампонады сердца, такие как правожелудочковая компрессия, тяжелая легочная гипертензия и гипертрофия ПЖ могут отсутствовать (Приложение А3, рис. 9) [122].

Обычно при тампонаде сердца в разные фазы дыхания наблюдаются значительные изменения трансмитрального и транстрикуспидального потоков. Во время первого сокращения сердца после вдоха максимальная скорость трансмитрального пика Е уменьшается более чем на 30%, в то время как во время первого сердечного сокращения после выдоха максимальная скорость транстрикуспидального пика Е уменьшается более, чем на 60% [122, 123].

2.5.1.3. Желудочковая взаимозависимость

Обычно перикард позволяет нормально, без ограничений, заполнять кровью ЛЖ и ПЖ, но при тампонаде сердца ПЖ не может свободно расширяться в диастолу во время заполнения кровью, поэтому МЖП смещается влево, а в последующем ЛЖ становится недостаточно заполненным. Это смещение МЖП может быть спровоцировано дыхательными маневрами. Описанная взаимозависимость желудочков может наблюдаться как при тампонаде сердца, так и при констриктивном перикардите.

У пациентов с тампонадой сердца изменения внутригрудного давления хорошо передаются в легочные вены и капилляры, но из-за расширения полости перикарда плохо передаются в ЛЖ. Как следствие, разница давления между легочными капиллярами и ЛЖ во время вдоха заметно уменьшается по сравнению с выдохом, что приводит к снижению наполнения ЛЖ и, следовательно, к уменьшению оттока из него в виде снижения его ударного объема [124].

В результате во время вдоха наблюдаются следующие особенности доплеровских характеристик: в левых отделах сердца снижается эффективный градиент наполнения ЛЖ из-за уменьшения легочного капиллярного давления, в то время как диастолическое давление ЛА и ЛЖ остается относительно сохраненным за счет снижения передачи внутригрудного давления в сердце. Таким образом, наполнение ЛЖ будет снижаться.

ЭхоКГ может быть полезна для выявления редкой патологии перикарда, такой как врожденное отсутствие перикарда, которое часто определяется как случайная находка во время визуализации сердца. У пациентов могут отсутствовать симптомы, или может наблюдаться широкий спектр атипичных симптомов, таких как кардиалгии и сердцебиение [125].

Трансторакальная ЭхоКГ также должна быть визуализирующей методикой первой линии у пациентов с подозрением на врожденное отсутствие перикарда.

Особенности визуализации при проведении трансторакальной ЭхоКГ, позволяющие предполагать наличие врожденного отсутствия перикарда, включают:

- 1) наличие необычных окон визуализации;
- 2) появление дилатации ПЖ;
- 3) избыточное движение сердца.

2.5.2. Лучевая диагностика перикардитов

К методам лучевой диагностики относятся рентгенография, КТ и МРТ. Радионуклидные методы диагностики (однофотонная эмиссионная КТ и позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ сердца) практически не используются для диагностики болезней перикарда.

В целом следует отметить, что в результате внедрения в практику кардиологии ЭхоКГ, КТ и МРТ рентгенография в обследовании пациентов с перикардитами играет вспомогательную роль. Если по данным рентгенографии подозревается острый или хронический перикардит, пациент направляется на ЭхоКГ, а в некоторых случаях — на КТ или МРТ сердца.

- Рекомендовано с целью диагностики пациентам с перикардитом проведение рентгенографии органов грудной клетки [1, 83, 84].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано с целью диагностики пациентам в случаях подозрения на осумкованный перикардальный выпот, утолщения перикарда, образования перикарда или патологию в грудной клетке, проведение КТ или МРТ органов грудной клетки [123-131].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано с целью диагностики констриктивного перикардита с кальцификацией или без нее проведение МРТ сердца [1].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

2.5.2.1. Рентгенография

Рентгенография позволяет заподозрить наличие экссудативного перикардита на основании быстрого увеличения тени сердца на рентгенограмме (если имеются серии предыдущих снимков или же при отсутствии в анамнезе болезней, которые могут приводить к кардиомегалии). При экссудативных перикардитах сердце принимает вид горизонтально расположенного овала, распложенного на диафрагме (симптом "фляжки с водой"). Такая конфигурация отличается от кардиомегалии, вызванной расширением всех камер сердца, когда тень увеличенного сердца имеет форму, более близкую к трапецевидной. В случае хронического перикардита с кальцинозом листков перикарда и констриктивного перикардита на рентгенограмме можно видеть участки выраженного обызвествления листков перикарда. Однако чувствительность рентгенографии в выявлении кальцификации листков перикарда уступает таковой КТ. Рентгенография может применяться для быстрой полуколичественной оценки изменений объема жидкости в перикарде на фоне консервативного или интервенционного лечения перикардитов. Этот метод оказывает помощь в тех случаях, когда перикардиты сочетаются с заболеваниями легких (пневмонии, туберкулез) или средостения.

При остром фибринозном перикардите обзорная рентгенография органов грудной клетки выполняется, как правило, с целью исключения патологии органов средостения и легких, которые анатомически близки к околосердечной сумке. В остальных же случаях исследование малоинформативное, по причине отсутствия каких-либо характерных изменений тени сердца [3, 132].

В то же время при подозрении на другие формы перикардита, рентгенография может стать дополнительным диагностическим инструментом [1, 3, 90]. Достигая умеренной чувствительности в 70%, она обладает низкой специфичностью — 41%, что делает невозможным использование этого метода в отрыве от клинической картины [1, 3, 129].

При констриктивном перикардите маленькое "неподвижное" сердце не меняет своего расположения при изменении положения тела или при дыхательной экскурсии. Сжатое сердце теряет свою талию и дифференциацию дуг, появляется неровность контуров, обусловленная многочисленными сращениями в перикардиальной полости. Выявляются небольшие желудочки при одновременном увеличении предсердий. Характерно отсутствие застоя по малому кругу.

Развитие "панцирного" сердца происходит в 25% случаев констриктивного перикардита. Обызвестленные участки лучше определяются на боковой и передней косой проекциях (Приложение АЗ, рис. 10) [1, 3].

2.5.2.2. КТ

Листки перикарда, эпикардиальный жир, жидкость и образования в полости перикарда и его кальциноз очень хорошо видны при КТ. Даже на КТ органов грудной клетки без внутривенного контрастирования камер сердца и сосудов вышеописанные изменения перикарда хорошо видны. КТ дает возможность очень точно оценить объем интраперикардиальной жидкости (на основании суммации ее объемов на срезах), измерить толщину листков перикарда во всех его отделах, измерить (в т.ч. количественно) степень кальциноза. Однако на сегодняшний день при направлении пациента с перикардитом на КТ рекомендуется выполнять КТ сердца с кардиосинхронизацией и внутривенным контрастированием камер сердца и сосудов в артериальную фазу (КТ-кардиоангиография). В этом случае получают изображения сердца, перикарда и средостения с высоким качеством. Возможно создание многоплоскостных и объемных трехмерных реконструкций. КТ сердца при заболеваниях перикарда может быть выполнена на всех современных КТ любого класса (начиная от систем с 16 рядами детекторов и выше), имеющих опцию синхронизации с ЭКГ.

При невозможности выполнить КТ сердца с кардиосинхронизацией, можно выполнить КТ органов

грудной клетки с контрастированием (в артериальную или венозную фазы) или же бесконтрастную КТ. При наличии показаний к их применению (см. ниже) эти методики также дадут дополнительную диагностическую информацию.

Основными достоинствами КТ являются:

- высокая анатомическая детализация всех структур сердца и средостения, листков и полости перикарда без артефактов и проблемы ультразвукового "окна";
- возможность трехмерной оценки объемов жидкости в перикарде, точного измерения толщины листков перикарда во всех сегментах;
- полуколичественная оценка степени кальциноза (на основании измерения плотности кальциноза листков перикарда в единицах Хаунсфилда или же на основании измерения кальциевого индекса областей в единицах Агатстона — по аналогии с анализом кальциноза коронарных артерий при КТ);
- возможность морфологической и количественной оценки камер сердца, миокарда и сосудов средостения, коронарных артерий;
- КТ позволяет оценивать плотность выпота в перикард (диагностика выпота с высокобелковым, геморрагическим или хилезным содержимым);
- детальная визуализация легочных полей, плевры и средостения (информативность КТ для этих органов выше, чем у рентгенографии). Эта особенность имеет значение, если болезни перикарда являются проявлением системных или полиорганных заболеваний.

Противопоказания к применению КТ сердца с контрастированием при перикардитах являются общими (аллергия к рентгеноконтрастным средствам, выраженное нарушение функции почек, нежелательность применения ионизирующего излучения у беременных женщин, детей и молодых людей). Следует отметить, что даже в этих случаях применение КТ возможно при соблюдении определенных мер и предосторожностей, описанных в соответствующих руководствах, или же КТ может быть заменено на МРТ.

Показания к назначению КТ сердца:

- необходимость уточнения данных ЭхоКГ (артефакты, плохое ультразвуковое "окно");
- подозрение на опухолевое поражение перикарда или же поражение перикарда, связанное с болезнями легких или средостения;
- хронический перикардит, особенно в случае частичного или полного кальциноза перикарда или констриктивного перикардита;
- планирование пункции или оперативного лечения (если необходимо уточнение данных ЭхоКГ);
- наблюдение за пациентами с перикардитом в динамике (при необходимости).

Благодаря высокой разрешающей способности, позволяющей выявлять утолщение листков перикарда от 2 мм (что примерно в 2 раза больше толщи-

ны неизмененного перикарда), КТ используется для диагностики констриктивного перикардита с кальцификацией или без нее [1].

Особенностями КТ-картины, позволяющей отличить утолщение листков перикарда от перикардального выпота, являются: наличие очагов пониженной плотности, типичное утолщение передней стенки перикарда, отсутствие изменений в положении большого лежа и усиление сигнала при введении контрастного вещества. Однако при небольшом количестве жидкости КТ не всегда способна выявить это различие, в отличие от МРТ.

Высокая разрешающая способность КТ играет важную роль в дифференциальной диагностике констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии. Выявляемое утолщение париетального листка перикарда в среднем от 4 до 20 мм позволяет разграничить эти состояния [133]. Однако у 28% (18% при аутопсии) больных с констриктивным перикардитом не определяется утолщение перикарда [134].

Кальцификация перикарда, выраженная в той или иной степени, визуализируется у 50% пациентов. При этом КТ позволяет, в отличие от ЭхоКГ, визуализировать отложение кальция на любой поверхности сердца, особенно в местах с большим содержанием эпикардального жира (атриовентрикулярные борозды и основание сердца) (Приложение А3, рис. 11) [134, 135].

Косвенными признаками констриктивного перикардита будут: уменьшение и циркулярная деформация ПЖ и ЛЖ. Нарушение диастолической функции ПЖ проявляется расширением нижней полой и печеночных вен, гепатоспленомегалией, асцитом и плевральным выпотом.

2.5.2.3. МРТ

Как и при КТ, МРТ позволяет выполнять прямой анализ количества жидкости в перикарде на основании трехмерной реконструкции ее объема.

МРТ выполняется в режимах "темной" крови и кино-МРТ. Для выявления воспаления листков перикарда и для выявления опухолей перикарда применяется методика МРТ с контрастированием — парамагнитные контрастные средства (гадолиний) в раннюю фазу и в отсроченную (late gadolinium enhancement — LGE).

Следует отметить, что МРТ не позволяет столь же достоверно, как КТ, выявлять и оценивать кальциноз перикарда.

Противопоказания к применению МРТ сердца с контрастированием при перикардитах:

- наличие у пациента кардиостимулятора или кардиовертера-дефибриллятора, несовместимого с МРТ, или других содержащих металл устройств, при которых противопоказана МРТ;

- аллергия на гадолиниевые препараты (АТХ Парамагнитные контрастные средства) (встречается крайне редко);

- наличие выраженной почечной недостаточности.

Показания к назначению МРТ сердца:

- Рекомендовано выполнение МРТ или КТ пациентам с перикардитом при необходимости уточнения данных ЭхоКГ (артефакты, плохое ультразвуковое "окно"), оценки характера выпота в перикард (диагностика выпота с высокобелковым, геморрагическим содержимым), выявления воспаления листков перикарда и оценки его выраженности, выявления и количественной оценки дисфункции камер сердца, вызванных тампонадой или констрикцией, исключения опухолевого поражения перикарда, миокардита, при противопоказаниях к КТ [135-138].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Констриктивный перикардит характеризуется утолщением перикарда, которое больше выражено со стороны ПЖ и передней атриовентрикулярной борозды (Приложение А3, рис. 12) [136].

При этом критериями утолщения листков на МРТ считаются [137]:

- ≤2 мм — без патологии;
- 2-5 мм и при наличии клинической симптоматики — констриктивный перикардит;
- 5-6 мм — констриктивный перикардит.

Утолщенный перикард имеет слабую интенсивность сигнала не только на T1- и T2-взвешенной спин-эхо МРТ, но и на киноизображениях; в терминальной стадии констриктивного перикардита введение парамагнитных контрастных средств (гадолиний-содержащих) не приводит к увеличению детализации изображения (Приложение А3, рис. 13) [138].

Косвенными признаками констриктивного перикардита будут: расширение предсердий, дилатация полых и печеночных вен, асцит и плеврит.

В случаях констриктивного перикардита выявляется значительное утолщение перикарда, между листками которого обнаруживаются спайки с очагами казеозного перерождения и превращения в рубцовую ткань. Также возможно обнаружение обызвествления околосердечной сумки.

2.5.3. Электрокардиография

- Рекомендовано с целью диагностики нарушения ритма и проводимости всем пациентам с перикардитом регистрация 12-канальной ЭКГ [1, 6, 62, 68, 92, 93].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Регистрация электрокардиограммы — обязательная диагностическая процедура у пациента с острым перикардитом (Приложение А3, рис. 14). Характерные изменения ЭКГ отмечаются в 60% случаев острого перикардита [8, 9].*

Наличие прогрессивного снижения амплитуд зубцов комплекса QRS свидетельствует об увеличении объема экссудата, однако этот признак не является абсолютным [62, 92, 93].

Констриктивный перикардит на ЭКГ может проявлять себя триадой симптомов: высокий зубец R, низковольтный комплекс QRS, отрицательный зубец T [3, 139].

2.5.4. Анализ выпота и биоптатов

- Рекомендовано при подозрении на злокачественный выпот выполнять цитологическое исследование и анализ опухолевых маркеров перикардиальной жидкости [277].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано при подозрении на ТБП выполнять молекулярно-биологическое исследование перикардиальной жидкости на микобактерии туберкулеза (МБТ), определение ДНК МБТ в перикардиальной жидкости методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с целью обнаружения ДНК МБТ [276].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

Комментарии. Исследование перикардиального выпота позволяет установить диагноз вирусного, бактериального, туберкулезного, грибкового и злокачественного перикардита. При выборе методов следует учитывать клинические проявления.

Геморрагический выпот в перикарде, как правило, сопряжен со злокачественными опухолями, а также встречается после операций на сердце, посттравматических, аутоиммунных, вирусных перикардитах. Геморрагическое окрашивание выпота может быть после ранее выполненного перикардиоцентеза [1].

Биохимический анализ жидкости позволяет отличить транссудат от экссудата, но не указывает на этиологию заболевания.

При подозрении на злокачественный выпот следует выполнить цитологическое исследование и анализ опухолевых маркеров.

При подозрении на туберкулез выполняется исследование перикардиальной жидкости на кислотоустойчивые микобактерии методом прямой микроскопии, на ПЦР с целью обнаружения ДНК МБТ, посевы на жидкие и плотные питательные среды на МБТ.

ПЦР с целью выявления вирусов позволяет диагностировать вирусный перикардит.

Необходимо выполнять посевы перикардиальной жидкости, желательно повторные, для выявления аэробных и анаэробных возбудителей. Быстро выполненное цитологическое исследование также может выявить возбудителя.

Патологоанатомическое исследование биопсийного (операционного) материала перикарда с применением иммуногистохимических методов позволяет установить диагноз опухолевого и ТБП. Иммуногистохимическое исследование позволяет

дифференцировать аутоиммунный перикардит, злокачественные мезотелиомы и аденокарциномы легких [186].

2.6. Иные диагностические исследования

Иные диагностические исследования в рамках диагностики перикардита не предусмотрены, возможно расширение диагностических исследований по решению врача в зависимости от клинической ситуации и состояния пациента.

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Лечение острого перикардита

Немедикаментозное лечение. Для не занимающихся спортом на профессиональном уровне показано резкое ограничение физической активности. Всегда предпочтителен либо строго постельный (в первые дни болезни), либо полупостельный режим (объем нагрузок соответствует понятию "сидячий образ жизни"). Продолжительность щадящего режима регламентируется продолжительностью периода болей, лихорадки и нормализации уровня СРБ, т.е. в типичных случаях составляет несколько дней [140].

Профессиональным спортсменам щадящий режим пролонгирован на минимальный срок до 3 мес. Возобновление тренировок возможно только после стойкого исчезновения клинической симптоматики и нормализации уровня маркеров воспаления (СРБ, СОЭ), ЭКГ и данных ЭхоКГ [140, 141]. Применение в схемах лечения продолжительного щадящего режима оправдано только для профессиональных спортсменов.

Медикаментозное лечение. #Ацетилсалициловая кислота** (АСК), #ибупрофен** и #Безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина) являются основными препаратами для лечения острого неспецифического перикардита. Выбор препарата должен основываться на данных собранного анамнеза, в частности на анализе эффективности препарата в предшествующие периоды, наличии побочных реакций и противопоказаний к приему препарата, наличии сопутствующей патологии. Необходимо предпочесть #АСК** другим нестероидным противовоспалительным и противоревматическим препаратам (НПВП), если он уже используется пациентом как антитромботическое средство. Личный опыт врача не должен доминировать в выборе препарата над принципом обоснованного индивидуального подбора препарата [1, 142].

Препаратом первого выбора может быть #АСК** в больших дозах — от 750 до 1000 мг каждые 8 час.

Продолжительность приема — 2-3 г АСК**, до нормализации температуры (как правило, 1-2 нед.). В последующем, если сохраняются какие-либо синдромы (наличие экссудата, слабость, недомогание, чувство нехватки воздуха), то прием #АСК** следует продолжить, но в дозе 500 мг каждые 8 ч в течение 1 нед., а затем перейти на прием #АСК** в дозе 250 мг 2 раза/сут. еще в течение 2 нед. [1].

При непереносимости АСК** препаратом выбора является #ибупрофен** в дозе 600 мг каждые 8 ч [1]. Продолжительность лечения — до полного исчезновения любых проявлений перикардита, обычно 1-2 нед. для неосложненных случаев. Выбор #ибупрофена** в качестве препарата первой линии обусловлен минимальным количеством побочных эффектов. Клинический опыт показывает, что терапия НПВП позволяет стабилизировать 90-95% случаев всех перикардитов. Проведение гастропротекции, начиная с первых часов лечения острого перикардита, обязательно.

С учетом высокой вероятности рецидива острого перикардита для улучшения ответа на медикаментозную терапию и снижения риска развития рецидива к терапии #АСК** или #ибупрофеном** следует присоединить #Безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина) в низких дозах, по специальной схеме с учетом веса пациента (Приложение А3). #Безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина) может использоваться как монопрепарат при непереносимости НПВП. Продолжительность терапии — до полного исчезновения клинической симптоматики [8, 9, 143-146]. Отменять #Безвременника осеннего семян экстракт постепенно необязательно, но такой режим отмены позволяет дополнительно снизить риски развития рецидива [62, 143].

ГКС следует рассматривать только как средство второй линии терапии острого перикардита у пациентов с противопоказаниями к лечению АСК** или НПВП, или безуспешным применением АСК** или НПВП, поскольку на терапии ГКС существует риск хронизации течения заболевания. Для снижения риска хронизации процесса и для улучшения ответа на терапию и предотвращения рецидива необходимо назначать ГКС совместно с #Безвременника осеннего семян экстрактом. Следует использовать ГКС в малых дозах, #преднизолон** 0,2-0,5 мг/кг в день или в эквивалентных дозах другие ГКС. Не рекомендовано использовать высокие дозы ГКС (#преднизолон** 1,0 мг/кг в день или в эквивалентных дозах другие ГКС) [62, 125]. Начальная доза должна поддерживаться до разрешения симптомов или нормализации СРБ, затем постепенно отменяется [62, 125, 142].

#АСК**, #ибупрофен** и #Безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина) являются основными препаратами для лечения острого неспецифического перикардита [1, 142].

С учетом высокой вероятности рецидива острого перикардита для улучшения ответа на медикаментозную терапию и снижения риска развития рецидива к терапии #АСК** или #ибупрофеном** следует присоединить #Безвременника осеннего семян экстракт в низких дозах, по специальной схеме с учетом веса пациента (режим дозирования указан в Приложении А3). #Безвременника осеннего семян экстракт может использоваться как монопрепарат при непереносимости НПВП. Продолжительность терапии — до полного исчезновения клинической симптоматики [8, 9, 143-145].

ГКС следует рассматривать только как средство второй линии терапии острого перикардита у пациентов с противопоказаниями к лечению АСК** или НПВП, или безуспешным применением АСК** или НПВП [125].

- Рекомендовано всем пациентам для лечения острого неспецифического перикардита назначение препаратов: #АСК**, #ибупрофен** и #Безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина), тогда как ГКС следует рассматривать только как средство второй линии терапии [1, 125, 142].

ЕОК IА (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано всем пациентам с острым перикардитом проводить оценку эффективности проводимой противовоспалительной терапии через 1 нед. от начала лечения [147, 148].

ЕОК IВ (УУР С, УДД 4)

3.1.2. Лечение рецидивирующего перикардита

В качестве первой линии терапии пациентам с рецидивирующим перикардитом назначаются НПВП: #ибупрофен**, #индометацин, #АСК** [169]. #АСК** редко используется в реальной клинической практике из-за высокого риска нежелательных явлений. При назначении остальных препаратов следует придерживаться максимальных терапевтических суточных доз, которые составляют 1600-3200 мг/сут. для #ибупрофена** с уменьшением дозы на 200-400 мг каждые 1-2 нед. и 75-150 мг/сут. для #индометацина. Исследований, подтверждающих возможность применения новых НПВП (селективных ЦОГ-2 ингибиторов) у пациентов с рецидивирующим перикардитом, на сегодняшний день нет.

Также к первой линии терапии у больных с рецидивирующим перикардитом относится #Безвременника осеннего семян экстракт, который применяется либо в качестве монотерапии, либо в комбинации с НПВП. Сочетание НПВП с #Безвременника осеннего семян экстрактом в низких дозах (до 1 мг в сут.), как правило, безопасно, и обеспечивает потенцирование противовоспалительного эффекта. Одной из точек приложения #Безвременника осеннего семян экстракта является NLRP3-инфлом-

Таблица 2

**Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования эффективности
#Безвременника осеннего семян экстракта у пациентов с рецидивирующим перикардитом**

	Количество пациентов	Режимы терапии	Частота рецидивов
CORE, 2005	84	I: 3-4 нед. #АСК**, II: 6 мес. #АСК** + #Колхицин (Безвременника осеннего семян экстракт)	50,6% в группе #АСК** 24% в группе АСК** + #Колхицин (Безвременника осеннего семян экстракт), $p=0,02$
CORP, 2011	120	3-4 нед. АСК**/#ибупрофен**, затем 6 мес. #Колхицин (Безвременника осеннего семян экстракт)/плацебо	55% в группе НПВП 24% в группе НПВП + #Колхицин (Безвременника осеннего семян экстракт), $p<0,001$
CORP-2, 2014 (≥ 2 эпизодов)	240	3-4 нед. #АСК**/#ибупрофен**, затем 6 мес. #Колхицин (Безвременника осеннего семян экстракт)/плацебо	42,5% в группе НПВП 16,7% в группе НПВП + #Колхицин (Безвременника осеннего семян экстракт), $p=0,0009$

Сокращения: АСК** — ацетилсалициловая кислота**, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

масома, активация которой лежит в основе классических аутовоспалительных заболеваний [149]. Также #Безвременника осеннего семян экстракт ингибирует активацию (формирование пор) P2X₂, P2X₇ рецепторов на поверхности нейтрофилов, что также снижает активацию инфламмасы [150]. Эффективность #Безвременника осеннего семян экстракта в трех рандомизированных клинических исследованиях (табл. 2) [6].

ГКС относятся ко второй линии терапии. Доза препарата, подбираемая в зависимости от клинической картины, тяжести симптомов, не должна превышать 0,5 мг/кг веса больного. Необходимость их назначения обусловлена неэффективностью первой линии терапии. Действие ГКС реализуется путем блокирования транскрипционных факторов, что, в свою очередь, приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов. Достоинством ГКС является их высокая эффективность, быстрое купирование симптомов перикардита и отсутствие нежелательных лекарственных взаимодействий. Вместе с тем назначение этого класса препаратов часто приводит к формированию стероидной зависимости и нежелательных побочных явлений [151]. В случае развития стероидрезистентности и стероидзависимости рекомендовано рассмотреть возможность стероид-сберегающей терапии в комбинации с #азатиоприном**, в/в иммуноглобулинами или ингибиторы ИЛ (блокаторами ИЛ-1 бета). При рецидивирующем перикарде необходима медленная отмена ГКС в соответствии с существующим алгоритмом.

#Азатиоприн** как антиметаболит пуриновых оснований имеет хороший спектр безопасности. К наиболее частым побочным явлениям относятся умеренное повышение аминотрансфераз, лейкопения, диспепсия. У пациентов с дефицитом фермента тиопуринметилтрансферазы назначение #азатиоприна** в стандартных дозах (1,5-2,5 мг/кг/сут.) может вызвать миелодепрессию (режим дозирования

в Приложении А3). Рекомендации по применению #азатиоприна** в рамках комбинированной иммуносупрессивной терапии в сочетании с ГКС основаны на двух небольших пилотных исследованиях, включающих пациентов с идиопатическим рецидивирующим перикардитом (ИРП) и ППТС. Большая эффективность #азатиоприна** у больных ППТС свидетельствует о том, что данный класс препаратов целесообразно применять при аутоиммунном генезе перикардита [152].

Ингибиторы интерлейкина ИЛ-1 β и ИЛ-1 α рассматриваются как основные цитокины в развитии рецидива перикардита, вызывая воспалительную реакцию [268, 269].

- Рекомендуется назначение ИЛ-1 блокатора #анакинра** для терапии рецидивирующего перикардита [270-271]. Доза #анакинры**, применяемая в исследовании AIR TRIP, 100 мг/сут. — взрослые, 2 мг/кг в сут. (до 100 мг) — дети.

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

- Рекомендуется назначение НПВП (#ибупрофен**, #индометацин, #АСК**, режим дозирования указан в Приложении А3) в качестве первой линии терапии у пациентов с рецидивирующим перикардитом [1, 6, 83, 148].

ЕОК 1А (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется назначение #АСК** в дозе 0,5-1,0 г/сут. каждые 6-8 ч (в диапазоне 1,5-4,0 г/сут.) пациентам с рецидивирующим перикардитом и ишемической болезнью сердца (ИБС), требующих применения антитромботической терапии [1].

ЕОК 1аС (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется назначение #Безвременника осеннего семян экстракта (источник алкалоида Колхицина) (режим дозирования указан в Приложении А3) в качестве первой линии терапии у пациентов с рецидивирующим перикардитом [1, 6, 83, 149, 150].

ЕОК 1А (УУР С, УДД 3)

- Рекомендуется продолжать терапию #Безвременника осеннего семян экстрактом (источник алкалоида Колхицина) (режим дозирования указан в Приложении А3) у пациентов с рецидивирующим перикардитом не менее 6 мес., ориентируясь на клинический ответ [1, 6, 83].

ЕОК ПaС (УУР С, УДД 5)

- Не рекомендуется применение ГКС в качестве первой линии терапии у пациентов с рецидивирующим перикардитом [1, 6, 83, 151].

ЕОК ПbВ (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется применение комбинированной иммуносупрессивной терапии с добавлением #азатиоприна**, #иммуноглобулина человека нормального** для внутривенного введения или препаратов, блокирующих ИЛ-1 или селективный блокатор интерлейкиновых (ИЛ-1) рецепторов (АТХ — противоопухолевые препараты, ингибиторы ИЛ) (режим дозирования указан в Приложении А3), при отсутствии эффекта на #Безвременника осеннего семян экстракт или при развитии стероидной зависимости у пациентов с рецидивирующим перикардитом [1, 6, 83, 152–155].

ЕОК ПbС (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется исследование уровня СРБ в сыворотке крови в процессе лечения пациентов с рецидивирующим перикардитом для оценки эффективности терапии [1, 6, 83].

ЕОК ПaС (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется ограничить физические нагрузки пациентам с рецидивирующим перикардитом до разрешения симптомов заболевания и нормализации уровня СРБ в сыворотке крови [1, 6, 83].

ЕОК ПaС (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется ограничить физические нагрузки спортсменам с рецидивирующим перикардитом минимум на 3 мес. до разрешения симптомов заболевания, нормализации уровня СРБ в сыворотке крови, ЭКГ и эхокардиограммы [1, 6, 83].

ЕОК ПaС (УУР С, УДД 5)

3.1.3. Лечение постоянного и хронического перикардита

Алгоритмы медикаментозной терапии принципиально не отличаются от ведения больных с рецидивирующим перикардитом. В лечении больных с постоянным или хроническим экссудативным перикардитом чаще приходится прибегать к альтернативным методам лечения. В случае неэффективности медикаментозной терапии у больных с хроническим или "постоянным" перикардитом могут обсуждаться хирургические методы лечения.

3.1.4. Лечение перикардального выпота, тампонады

Лечение перикардального выпота должно быть максимально направлено на причину его возникно-

вения [87, 120, 156]. Примерно в 50% случаев причина выпота в полость перикарда известна. Если перикардиальный выпот малый или умеренный и связан с перикардитом (воспалением), то проводят лечение #АСК**, НПВП и/или #Безвременника осеннего семян экстрактом в соответствии с принципами ведения острого перикардита. Если выпот не связан с воспалением, назначение #АСК**, НПВП или #Безвременника осеннего семян экстракта неэффективно, а его объем нарастает, и увеличивается риск развития тампонады сердца, то необходимо рассмотреть дренирование выпота (перикардиоцентез). Перикардиоцентез с продленным дренажем до 30 мл/24 ч следует рассмотреть для профилактики дальнейшего накопления выпота при повторном его накоплении.

- Рекомендовано при малом или умеренном перикардиальном выпоте, связанном с перикардитом (воспалением), проводить лечение в соответствии с принципами ведения острого перикардита [1, 87, 120, 156].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Не рекомендовано при наличии тампонады сердца назначение периферических вазодилататоров и диуретиков [6].

ЕОК ПbС (УУР В, УДД 3)

- Не рекомендовано при наличии тампонады применение механической вентиляции легких с положительным давлением дыхательных путей [6].

ЕОК ПbС (УУР С, УДД 5)

3.1.5. Лечение миоперикардита

Рекомендации по соблюдению покоя и ограничению физических нагрузок необходимы всем пациентам с миоперикардитом в течение 6 мес. Ведение пациентов с миоперикардитом принципиально не отличается от ведения больных с перикардитом. Госпитализация пациентов необходима в целях постановки диагноза и проведения дифференциальной диагностики.

Препаратами первой линии терапии являются НПВП:

- #АСК** 1500–3000 мг/сут.;
- #ибупрофен** 1200–2400 мг/сут. [1].

В небольших проспективных исследованиях было показано, что длительный прием НПВП (4 нед.) у пациентов с миоперикардитом является безопасным [157].

Препаратами второй линии являются ГКС, применяемые в случае непереносимости или неэффективности НПВП.

Максимально частый ЭхоКГ контроль обязателен, при снижении фракции выброса должна начаться терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторами. Прежний объем нагрузок разрешен только при полном восста-

новлении фракции выброса, маркеров воспаления и ЭКГ [77, 158, 159].

- Рекомендуется пациентам с миоперикардитом назначение НПВП (#ибупрофен**) или #АСК** (режим дозирования указан в Приложении А3) в качестве первой линии терапии [157].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендуется применение ГКС в качестве второй линии терапии у пациентов с миоперикардитом [272].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.1.6. Лечение бактериального перикардита

Основными целями при ведении пациентов ТБП являются: снижение активности туберкулезного процесса, устранение тампонады сердца и проявлений СН, а также предотвращение осложнений, таких как ремоделирование перикарда и развитие констриктивного перикардита [13]. Стандартные 4 противотуберкулезные схемы медикаментозного лечения не показали преимуществ при сравнительных исследованиях [75, 96]. Плохое проникновение лекарственных препаратов в перикардальную жидкость обуславливает слабую эффективность терапии, высокую смертность и влечет за собой использование высоких доз препаратов. Использование рифампицина**, изониазида**, пиразинамида** или этамбутола**, как минимум в течение 2 мес., с переходом на изониазид** и рифампицин** до 6 мес. терапии может быть эффективно в лечении внелегочного туберкулеза. Серьезным осложнением ТБП, которое развивается, как правило, в течение 6 мес. от начала заболевания у 17-40% пациентов, является его трансформация в констриктивный перикардит, нередко с утолщением перикарда [13, 160]. Добавление #Безвременника осеннего семян экстракта и преднизолона** в высоких дозах в течение 6 нед., а также своевременный перикардиоцентез ассоциирован со снижением риска с 30 до 15% [96, 160, 161]. Однако терапию преднизолоном** не следует назначать ВИЧ-инфицированным, ввиду имеющих данных о росте онкологических заболеваний у них на фоне этой терапии [96].

Гнойный перикардит требует своевременного активного ведения, т.к. без лечения смертелен, однако при адекватной терапии имеет хороший прогноз в 85% случаев [162]. Внутривенная антимикробная терапия должна быть начата эмпирически до получения результатов посевов. Гнойные выпоты обычно осумковываются и имеют тенденцию к быстрому накоплению, поэтому важно своевременное дренирование. Для профилактики осумкования возможно проведение внутриперикардального тромболиза, однако хирургическое лечение часто является единственным верным способом. Проводятся подмечевидная перикардиостомия и промывание полости перикарда [162].

- Рекомендовано пациентам с бактериальным перикардитом назначение антибактериальных препаратов системного действия [96, 160-162].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

3.1.7. Лечение констриктивного перикардита

Хотя лечение констриктивного перикардита является преимущественно хирургическим, консервативная терапия может быть полезна в трех аспектах:

- этиологическая терапия (как в случае ТБП) помогает замедлить дальнейшее прогрессирование констрикции [1, 3, 4, 163];

- противовоспалительное лечение позволяет предотвратить развитие констрикции, наблюдаемой в 10-20% случаев и возникающей в течение нескольких месяцев после разрешения перикардита [1, 3, 4, 87, 164];

- в качестве симптоматической терапии при далеко зашедших случаях.

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Интервенционные и хирургические методы лечения заболеваний перикарда

В большинстве случаев поражение перикарда вторично, а диагностика причины заболевания часто затруднена. Основными показаниями к интервенционным и хирургическим вмешательствам при заболеваниях перикарда являются наличие выраженного выпота в перикард, тампонада сердца и констриктивный перикардит. Также вмешательство требуется при бактериальном перикардите, с диагностической целью при выраженном и умеренном выпоте неясной этиологии [1, 165].

С целью декомпрессии сердца, дренирования и санации полости перикарда в настоящее время применяются такие методы лечения, как перикардиоцентез, открытое подмечевидное дренирование перикарда с формированием перикардального окна, торакоскопическое формирование перикардального окна (или фенестрация перикарда) и перикардэктомия [6, 166-168].

С целью повышения диагностической ценности вмешательства подмечевидное дренирование перикарда возможно дополнять перикардиоскопией и прицельным взятием материала для молекулярных, гистологических и иммуногистологических методов исследования для выявления этиологии и патогенеза заболевания [1]. Также при этом подходе имеется возможность внутриперикардальной терапии путем введения лекарственных препаратов в полость перикарда [169].

- Рекомендовано при наличии выраженного выпота в перикард, тампонаде сердца и констриктивном перикардите проведение интервенционных и хирургических вмешательств [1, 165].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано проведение интервенционных и хирургических вмешательств с диагностической целью при бактериальном перикардите и выраженном и умеренном выпоте неясной этиологии [1, 165].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано проведение перикардиоцентеза, формирование перикардального окна и перикардэктомия с целью декомпрессии сердца, дренирования и санации полости перикарда пациентам с перикардитом [6, 166-168].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано при констриктивном перикардите проведение перикардэктомии [1].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

3.2.2. Перикардиоцентез и дренирование перикарда

Основной целью вмешательства при большом выпоте в полость перикарда и тампонаде сердца является адекватное дренирование. Перикардиоцентез является наиболее простым и быстро выполнимым вмешательством для дренирования перикарда. При тампонаде сердца перикардиоцентез — жизненно спасающее вмешательство [1, 6].

Оптимальным является выполнение перикардиоцентеза в условиях реанимационного отделения или отделения интенсивной терапии или в специально оснащенной рентгеноперационной с анестезиологическим контролем.

Не следует проводить вмешательство вслепую. С целью предупреждения повреждения сердца и других внутренних органов перикардиоцентез должен выполняться под контролем эхокардиоскопии или под контролем рентгеноскопии.

Перикардиоцентез под ЭхоКГ-навигацией выполняется под контролем АД и ЭКГ. Вмешательство выполняется в положении полулежа/полусидя с приподнятым на 45° изголовьем кровати (положение Фаулера). После обработки кожи антисептиком в области мечевидного отростка под местной анестезией 1-2% раствором лидокаина** делается минимальный разрез кожи. Пункция перикарда выполняется в точке Ларрея (точка между мечевидным отростком и левой реберной дугой). Также оптимальным местом дренирования перикарда под управлением ЭхоКГ может быть точка, где максимальное количество выпота предлежит к грудной клетке и нет риска повреждения печени, легкого, внутренней грудной артерии (3-5 см латеральнее парастеральной линии) и межреберного сосудистого пучка по нижнему краю ребра. Пункция проводится либо длиной 18-G тонкостенной иглой, либо иглой Tuohy в направлении на левое плечо под углом 30° постоянным разряжением в шприце. После прокола перикарда и получения жидкости в полость перикарда должен быть проведен проводник 0,035" и 0,038". По проводнику в полость перикарда про-

водится катетер типа pigtail, который фиксируется к коже. Оптимальным является использование специальных наборов для дренирования перикарда.

- Рекомендована медленная эвакуация жидкости под контролем АД, ЭКГ и ЭхоКГ, во избежание быстрой декомпрессии сердца [1, 166].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Перикардиоцентез под контролем рентгеноскопии проводится в гибридной или рентгеноперационной. Оптимально выполнение перикардиоцентеза в правой или левой косой проекциях. Ориентиром может являться эффект перикардального гало (просветления). После получения жидкости в полость перикарда вводится небольшое количество контраста для того, чтобы убедиться, что игла находится в полости перикарда. После этого в полость перикарда проводится проводник и дренаж.

Перикардиоцентез должен выполняться опытным врачом, т.к. может сопровождаться осложнениями в 4-10% случаев. Наиболее частое и серьезное осложнение перикардиоцентеза — повреждение и перфорация миокарда. Жизнеугрожающие аритмии, повреждение внутренней грудной артерии, пневмо- и гемоторакс, повреждение органов брюшной полости, вагальные реакции и инфекционные осложнения также возможны [166].

Выполнять перикардиоцентез без чрескожного дренирования полости перикарда нецелесообразно.

Показание к удалению дренажа — отхождение 50 мл и меньше жидкости в сутки.

Перикардиоцентез ассоциируется с повышенным риском в случае осумкованного выпота по латеральной или задней поверхности сердца, или если экзонегативное пространство по данным ультразвукового исследования <10 мм. В этих случаях открытое хирургическое дренирование может быть безопаснее.

Однако перикардиоцентез и чрескожное дренирование ассоциируются с высокой частотой рецидива [166, 170].

- Рекомендовано при травматическом перикардите и при бактериальном перикардите отдавать предпочтение сразу хирургическому дренированию [166, 170].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

3.2.3. Хирургические вмешательства в лечении заболеваний перикарда

3.2.3.1. Формирование перикардального окна

Учитывая большой процент рецидивов после перикардиоцентеза и чрескожного дренирования, большинству больных показано формирование перикардального окна — резекция участка перикарда для обеспечения пролонгированного оттока жидкости из полости перикарда [170]. Существует две наиболее часто применяемые техники.

Хирургическое подмечевидное дренирование выполняется под наркозом или местной анестезией.

Вмешательство позволяет резецировать участок перикарда для гистологического исследования, исследовать выпот, выполнить перикардоскопию и дренировать полость перикарда. Подмечевидное дренирование является эффективным методом лечения пациентов с выпотом в перикард, однако диагностическое значение операции ограничено и многими оспаривается [171, 172].

В нашей стране также предложен и с успехом применяется оригинальный способ открытого дренирования перикарда по Минцу-Бисенкову. Это внеплевральный доступ к перикарду, позволяющий выделить большую поверхность диафрагмальной поверхности перикарда и выполнить адекватное дренирование, особенно при бактериальных перикардитах. Данный способ открытого дренирования может быть полезен при осумкованных выпотах после открытых операций на сердце [173].

Другой метод формирования перикардiallyного окна — чресплевральный. Резекция участка перикарда может осуществляться через минитораотомию или торакоскопически [167, 171, 174, 175]. Малоинвазивное чресплевральное вмешательство позволяет также осмотреть плевральные полости и взять дополнительный материал для исследования (ткань плевры, легких, лимфоузлов средостения, опухоли). Это позволяет улучшить диагностическое значение операции [176].

- Рекомендована резекция участка перикарда через минитораотомию или торакоскопически для осмотра перикардiallyной и плевральной полостей и взятия дополнительного материала для исследования (ткань плевры, легких, лимфоузлов средостения, опухоли) [167, 171, 174–176].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Оба вмешательства заканчиваются установкой дренажа в полость перикарда. Показание к удалению дренажа — отхождение ≤ 50 мл жидкости в сутки.

В литературе нет единого мнения, какой метод формирования перикардiallyного окна лучше. Большинство исследователей считают, что подмечевидное дренирование менее инвазивное вмешательство с рецидивом скопления жидкости в 3,9–9,4% случаев [166, 170]. После чресплеврального формирования перикардiallyного окна рецидивы встречаются реже, но вмешательство более травматичное. Для выполнения операции требуется одноклочная вентиляция, и вмешательство сопровождается большим по сравнению с подмечевидным дренированием числом осложнений [171].

При злокачественных выпотах операции являются полиативными.

3.2.3.2. Кардиолиз и перикардэктомия

При констриктивном и адгезивном перикардитах показаны кардиолиз и перикардэктомия [177, 178].

Показания к операции определяются клиническими данными и результатами инструментальных методов диагностики. Важно отметить, что оперативное вмешательство не следует надолго откладывать в случаях, когда на фоне консервативной терапии появляются первые признаки декомпенсации, т.к. в дальнейшем вторичные изменения в органах не будут способны к обратному развитию.

Кардиолиз — хирургическая операция рассечения сращений между перикардiallyными листками и между сердцем и окружающими его тканями. К настоящему времени выделяют три вида кардиолиза:

- по Делорму — состоит в освобождении сердечной мышцы от сращений с перикардом;
- по Рену — состоит в рассечении сращений между наружной поверхностью перикарда и средостением с прокладкой из широкой фасции бедра;
- по Брауеру — сводится к удалению участка ребер, покрывающих сердце, и показана только при затруднении систолы вследствие сращения околосердечной сумки и передней грудной клетки.

Ни одну из существующих методик кардиолиза нельзя считать радикальной и излечивающей; помимо этого, велика вероятность травмы сердца и образования новых сращений.

Перикардэктомия [1] — это единственный способ коррекции стойкой констрикции сердца. Для полного иссечения перикарда, включая области позади диафрагмального нерва, вокруг полых и легочных вен, применяются два доступа [179, 180]: передне-боковая торакотомия (в правом промежутке) и срединная стернотомия (легче получить доступ к аорте и ПП для осуществления экстракорпорального кровообращения).

Техническая сложность будет заключаться в наличии плотных спаек и выраженной кальцификации, которая может распространяться и на миокард. В этом случае для избежания излишнего травматизма и тяжелого кровотечения участки плотного сращения оставляют в виде островков, что приведет к улучшению состояния пациента.

В результате перикардэктомии внутрисердечная гемодинамика восстанавливается у 60% больных [3, 179, 180]. Время раннего диастолического наполнения может сохраняться увеличенным, а минимальные вариации атриовентрикулярного кровотока в зависимости от фазы дыхания сохраняются у 9–25% больных, при этом фракция выброса станет больше за счет улучшения наполнения ЛЖ.

Хирургическая летальность может достигать 10–20%, что обусловлено наличием не выявленных до операции атрофии или фиброза миокарда, ведущих к развитию острой СН (ОСН) и разрыву стенки сердца [1, 3, 179, 180]. Постоперационная выживаемость снижается у пациентов, которые в прошлом перенесли операцию на сердце [3].

Предикторами неблагоприятного прогноза, в т.ч. после радикальной перикардэктомии, являются: лучевое воздействие в анамнезе, сопутствующие заболевания (особенно хроническая обструктивная болезнь легких и снижение функции почек, ИБС и операции на сердце в анамнезе), повышение систолического давления в ЛА, снижение систолической функции ЛЖ (особенно ХСН IV функционального класса (ФК) по NYHA) и пожилой/старческий возраст [3, 178, 181].

При констриктивном перикардите хирургическое лечение показано пациентам III или IV ФК NYHA с прогрессирующей одышкой и симптомами правожелудочковой диастолической дисфункции, такими как: набухшие яремные вены, отеки голеней и стоп, гепатомегалия, асцит, а также сердцебиение, олигурия и малый сердечный выброс [6].

На сегодняшний день вопрос о том, какую часть перикарда необходимо удалять, до конца не решен. Даже отсутствует единая терминология вмешательств. Большинство авторов считают, что полная (тотальная) перикардэктомия — метод выбора ликвидации констрикции у этих пациентов [182]. Полная перикардэктомия включает удаление всего переднего листка перикарда (от диафрагмального нерва — до диафрагмального нерва), диафрагмальной части перикарда и по возможности части перикарда сзади от левого диафрагмального нерва. Диафрагмальные нервы необходимо сохранить неповрежденными. Также необходимо удалить перикард в области устьев полых вен. Оптимальным доступом для выполнения вмешательства является срединная стернотомия.

Если полную перикардэктомию технически выполнить невозможно — выполняется частичная перикардэктомия. Частичная перикардэктомия в ряде случаев может быть выполнена из правосторонней или левосторонней торакотомии [182].

Госпитальная летальность после перикардэктомии по поводу констриктивного перикардита составляет 2,5-4,9% [182-184]. В редких случаях требуется повторное вмешательство в связи с рецидивом констриктивного перикардита (0,8-2,4%) [183, 184].

Перикардэктомия может быть рассмотрена у пациентов с хроническим рецидивирующим экссудативным перикардитом в отсутствии эффекта от медикаментозного лечения и перикардального окна [6].

- Рекомендовано рассмотреть возможность перикардэктомии у пациентов с хроническим рецидивирующим экссудативным перикардитом в отсутствии эффекта от медикаментозного лечения и перикардального окна [6, 273].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

3.2.3.3. Перикардиоскопия и биопсия

Перикардиоскопия и взятие биоптатов обычно являются частью хирургических вмешательств, таких

как формирование перикардального окна или перикардэктомия [1].

Перикардиоскопия дает возможность визуализации полости перикарда, эпикардальной поверхности сердца и париетального листка перикарда. Макроскопически удается выявить опухолевые массы, растущие в полости перикарда, протрузии опухоли извне, геморрагические и гипervasкулярные участки при злокачественных выпотах. При вирусных, аутоиммунных и лучевых перикардитах в полости перикарда выявить изменения, как правило, не удается [185, 186].

Перикардиоскопия может быть выполнена как гибким, так и жестким эндоскопом. Перикардиоскопия гибким эндоскопом более безопасна, чем жестким [185].

Исследование, выполненное подмечевидным доступом, более информативно, чем чрезплевральным доступом, т.к. позволяет визуализировать большую часть поверхности перикардальных листков [186].

Визуализация патологических изменений позволяет выполнить прицельное взятие материала для исследования.

- Рекомендовано исследование большого числа биоптатов эпикарда и/или перикарда, взятых во время перикардиоскопии [1]. Необходимо брать минимум 7-10 кусочков ткани для исследования.

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано при бактериальном и посттравматическом перикардитах выполнение перикардиоскопии, т.к. она может быть полезна для санации полости перикарда под визуальным контролем. Визуализация перикардальной полости позволяет удалить скопления густого гнойного экссудата в синусах перикарда и выполнить адекватное дренирование [186].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

3.2.3.4. Интраперикардальное лечение

Пациентам с выпотом в перикард после дренирования возможно проводить интраперикардальное введение препаратов.

- Рекомендовано при злокачественных выпотах, причиной которых является рак легкого или молочной железы, интраперикардальное введение #цисплатина** (10 мг ежедневно, курсовая доза 50 мг) или #тиотепа (15 мг препарата + 30 мг #гидрокортизона** вводить в 1-3-5 день после дренирования), и может быть применено в комбинации с системной химиотерапией [1, 266].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано использование интраперикардального введения цитокинов при опухолевых перикардитах (иммуностимуляторы L03A), прежде всего, #ИЛ-20,5-1 млн МЕ (0,5-1 мг) 1-5-е сут. и 8-9-е сут. (суммарная доза — 5-7 млн МЕ) [169, 275, 278].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Отмечена высокая эффективность (86,7-96%) с хорошим профилем переносимости и низкой токсичностью. Внутриперикардальная ИЛ-2 иммунотерапия может рассматриваться как один из эффективных вариантов комплексного лечения больных с опухолевыми перикардитами). Лечение следует проводить совместно с онкологом [169].

- Рекомендовано введение при аутоиммунном выпоте резистивном к другим видам лечения внутриперикардиально #триамцинолона (300 мг/м² поверхности тела) [274].

ЕОК нет (УУР С, УДД 3)

- Рекомендовано применение при уремическом перикардите #триамцинолона (300 мг/м² поверхности тела) внутриперикардиально, за исключением пациентов с выраженным геморрагическим выпотом [1].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано при бактериальном перикардите применение внутриперикардиального введения фибринолитиков (АТХ ферментные препараты) и продленный лаваж полости перикарда с целью удаления гнойно-некротических масс и санации полости перикарда [165, 279, 280].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

3.2.3.5. Перикардиальный доступ для эпикардиальной аблации аритмий

Для аблации эпикардиального субстрата желудочковых тахикардий в 1996г Е. Sosa описал метод пункции "сухого" перикарда под флюроскопическим контролем. Вмешательство проводится под в/в наркозом. Пункция проводится иглой Tuohy в левой или правой косой проекциях. Через иглу проводится проводник, а далее интродьюсер. Через интродьюсер в перикард проводится аблационный катетер. В зависимости от предполагаемой зоны интереса для аблации, пункция может быть выполнена передним или задним доступом [188].

- Как альтернативу чрескожной пункции перикарда для эпикардиальной аблации желудочковых аритмий рекомендуется выполнять открытый подмечевидный доступ [1].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

Методы физической реабилитации у больных перикардитом не разработаны.

Острый перикардит является абсолютным противопоказанием для проведения физических тренировок. Возобновление занятий спортом возможно не ранее, чем через 6 мес., при условии нормализации

объема полости ЛЖ и отсутствии угрожающих аритмий при холтеровском мониторинге.

- Рекомендовано в острую фазу перикардита избегать аэробных физических нагрузок. В период стабилизации состояния пациента (с исчезновением лабораторных признаков воспаления) рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности [1, 6, 83].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Пациент, перенесший острый перикардит, должен оставаться под наблюдением врача поликлиники. Рекомендуется в течение первых 12 нед. повторить ЭхоКГ (возможен без болевого рецидива с образованием экссудата), в этот же интервал времени определить уровень СРБ. Высокий уровень СРБ должен рассматриваться как возможный предвестник рецидива острого перикардита, кроме того, это важный знак, требующий поиска возможно не выясненного до этого основного заболевания. В течение первых 3-6 мес. не рекомендуется тяжелая физическая нагрузка (гимнастический зал, подъем тяжести и т.д.). Ограничений обычной физической нагрузки нет.

Небольшие перикардиальные выпоты, связанные с перикардитами или идиопатическими, ассоциируются с благоприятным прогнозом и низкой частотой осложнений [189]. Объем выпота коррелирует с прогнозом. Умеренные и большие выпоты в полость перикарда, характеризующиеся рецидивирующим течением, чаще взаимосвязаны с бактериальной или неопластической природой и неблагоприятным прогнозом. Идиопатические хронические выпоты у каждого третьего больного осложняются тампонадой сердца. Подострые выраженные выпоты также могут приводить к тампонаде сердца. Также в значительной степени прогноз варьируется в зависимости от этиологии. Бактериальные, туберкулезные, связанные с раком и заболеваниями соединительной ткани выпоты имеют худший прогноз, чем выпоты при идиопатическом перикардите [6].

Небольшие выпоты (<10 мм) обычно протекают бессимптомно и не требуют дальнейшего мониторинга [84]. Умеренный выпот (10-20 мм) после его разрешения требует ЭхоКГ-контроля каждые 6 мес., выраженный выпот — каждые 3 мес. ЭхоКГ-мониторирование приветствуется проводить на одном и том же аппарате и одного и того же исследователя.

Прогноз пациентов с миоперикардитом благоприятный, риск развития СН и смерти в данной категории пациентов по данным ряда проспективных исследований не увеличен [1, 77, 190, 191]. Описаны случаи внезапной сердечной смерти после значи-

тельных физических нагрузок у военных и спортсменов, перенесших миоперикардит в течение 3–6 мес.

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи и общего (клинического) анализа крови, развернутого с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ у всех пациентов с перикардитом в рамках первичного обследования, в процессе динамического наблюдения каждые 6–12 мес. и при поступлении в стационар [1, 6, 83, 95].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, общего билирубина, определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3), свободного тироксина (СТ4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, СРБ в крови) для оценки почечной и печеночной функции, исключения воспаления. Определение соотношения белковых фракций методом электрофореза. Исследование уровня общего холестерина крови, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов с целью выявления фактора риска сопутствующего атеросклероза и, при необходимости, коррекции терапии. У всех пациентов с перикардитом в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения каждые 6–12 мес. и при поступлении в стационар [27, 217].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем пациентам с перикардитом в рамках первичного обследования и далее каждые 6–12 мес. с целью стратификации риска летальности [3, 178, 181].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендуется выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, протромбиновый индекс, D-димер, фибриноген, антитромбин). Определение международного нормализованного отношения, резус-фактора, определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор), определение фенотипа по антигенам С, с, Е, е, Сw, К, к и определение антиэритроцитарных антител для прогноза риска периоперационных кровотечений и величины кровопотери. Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека

ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови всем пациентам с перикардитом для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией, гепатитом [13, 16, 26, 28, 33].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

- Рекомендовано проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексное) с целью оценки размеров и структуры органов брюшной полости [13, 16, 26, 28, 33].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для плановой госпитализации

- Неясность диагноза и необходимость в специальных методах исследования (использование диагностических процедур, проведение которых невозможно или нецелесообразно в условиях поликлиники) для уточнения причины повышения перикардального выпота.

- Трудности в подборе медикаментозной терапии (рецидивирующий перикардит).

6.2. Показания для экстренной госпитализации

- Госпитализация всех пациентов с картиной острого перикардита сердца.

- Госпитализация всех пациентов с картиной тампонады сердца.

- Госпитализация всех пациентов высокого риска развития негативного прогноза течения острого перикардита.

- Госпитализация всех пациентов с бактериальным перикардитом.

- Госпитализация всех пациентов с клинической картиной острого миоперикардита.

6.3. Показания к выписке пациента из стационара

- Нормализация маркеров воспаления СРБ, СОЭ.
- Нормализация маркеров повреждения миокарда.
- Возвращение ST на изолинию, формирование отрицательного зубца Т.

- Отсутствие болевого синдрома у пациента.

- Регресс одышки.

- Нормализация ЭхоКГ картины (регресс перикардального выпота).

- Отсутствие лихорадки.

6.4. Иные организационные технологии

При анализе работы медицинской организации с пациентами с перикардитом целесообразно анализировать следующие показатели:

— процент пациентов с рецидивирующим перикардитом в течение месяца, в течение года.

- Рекомендована госпитализация всем пациентам высокого риска развития негативного прогноза течения острого перикардита [147, 148].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Рекомендовано амбулаторное ведение всем пациентам низкого риска развития негативного прогноза течения острого перикардита [147, 148].

ЕОК IV (УУР С, УДД 4)

- Рекомендована госпитализация пациентов с миоперикардитом для диагностики и мониторинга состояния [147, 148].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Синдромы после поражения сердца

Определение. Термин "синдромы после поражения сердца" (СППС) используется для обозначения перикардальных синдромов, которые возникают после каких-либо повреждений оболочек сердечной мышцы. Они включают в себя возникновение перикардита после развития ИМ, ППТС и посттравматический перикардит [18].

Особенности анамнеза. Патогенез подобных состояний связан, вероятнее всего, с аутоиммунными процессами, возникающими вследствие некроза миокарда, хирургических вмешательств (ППТ) либо травмы грудной клетки [17]. Обычно между заболеванием сердца и развитием перикардита проходит несколько недель, что в известной мере подтверждает аутоиммунный характер данных состояний. Однако для некоторых перикардитов (ранний постинфарктный, травматический) этот период может составлять всего 2–3 дня. Такие процессы, как кровоизлияния в перикард, рассечение плевры и перикарда при хирургических вмешательствах, являются существенными факторами, вызывающими проникновение аутоантигенов в системный кровоток и запускающими аутоиммунные реакции.

Клиническая картина. В настоящее время разработаны диагностические критерии [213] СППС, которые сформулированы следующим образом:

- развитие лихорадки без видимых причин;
- появление жалоб больного на типичные перикардальные и/или плевральные боли в груди, т.е. возникающие на высоте вдоха либо при перемене положения тела;
- аускультация шумов трения перикарда или плевры;
- обнаружение жидкости в полости перикарда и/или плевры;
- повышение уровня СРБ.

Важно подчеркнуть некоторое отличие критериев данных видов перикардитов от общепринятых. Это связано с нередким поражением перикарда и плевры при СППС. В некоторых случаях возможно даже развитие легочных инфильтратов [192]. После хирургических вмешательств на сердце и легких иногда возникают признаки наличия жидкости в полостях перикарда и/или плевры вследствие механического повреждения. Однако для того, чтобы диагностировать ППТС, необходимо также иметь признаки воспалительной реакции, которые чаще всего распознаются по повышению уровня СРБ.

Лабораторная и инструментальная диагностика. Для диагностики СППС применяются такие общеклинические методы, как физикальное обследование, ЭКГ. Рентгенография органов грудной клетки позволяет выявить увеличение сердечной тени, наличие жидкости в плевральной полости, легочные инфильтраты [18]. В случаях, вызывающих диагностические затруднения, используются мультиспиральная компьютерная томография и МРТ сердца. Значительное место в диагностике СППС занимает ЭхоКГ, которая позволяет отличить увеличение сердечной тени, связанное с перикардальным выпотом либо с поражением миокарда. При ИМ иногда имеют место оба процесса. Как уже указывалось, существенное значение имеют доказательства воспалительной природы обнаруженных изменений.

7.1.1. Перикардит после ИМ

Выделены 3 вида изменений со стороны перикарда при остром ИМ: 1. Появление жидкости (выпот) в перикардальной сорочке. Он может появиться в первые дни острого ИМ и связан с развитием ОСН. По мере уменьшения признаков ОСН выпот уменьшается или исчезает. Однако если размер выпота превышает 10 мм, следует подозревать развивающийся разрыв миокарда [193]. 2. Ранний инфаркт-связанный перикардит (ранний постинфарктный перикардит). Он возникает на 2–4-й день после развития острого ИМ и по-прежнему является признаком значительного размера ИМ, чаще — передней стенки [194]. В настоящее время данный вид перикардита встречается редко, что связывают с ранней реперфузией путем чрескожного вмешательства и/или тромболизиса [194]. Обычно выслушивается шум трения перикарда, который сопровождается болевыми ощущениями, характерными для перикардита. У данной категории больных длительно регистрируется подъем сегмента ST или он возникает вновь с сохранением положительных зубцов Т. Иногда зубцы Т становятся вновь положительными после того, как уже наметилась их отрицательная фаза. Подобная ЭКГ-динамика может служить поводом заподозрить появление новых очагов ИМ. Однако клиническая картина развившегося перикардита

с сохранением уровня биомаркеров ИМ позволяет исключить рецидив ИМ. Обычно перикардит носит фибринозный характер, но может сопровождаться появлением выпота 3. Поздний постинфарктный перикардит (дресслеровский), который развивается через 2-3 нед. после возникновения ИМ. Частота его в настоящее время не превышает 1%, что также связывают с ранней реперфузией. Развитие данного вида перикардита проходит по типу аутоиммунной реакции и иногда сопровождается появлением эозинофилии в крови и плевритом (синдром Дресслера).

7.1.2. Постперикардитомный (послеоперационный) перикардит

Перикардальные выпоты после операций на сердце возникают в 25-30% случаев. Они появляются в первые дни после кардиохирургического вмешательства и протекают у 22% больных бессимптомно в течение приблизительно 2 нед. [195]. В подобных случаях прогноз благоприятный. Применение у данной категории пациентов НПВП является излишним и может привести лишь к увеличению нежелательных явлений, связанных с фармакологическими особенностями данной группы лекарственных препаратов [196]. Однако в 10% случаев возникают выраженные выпоты, которые могут привести к тампонаде сердца [197]. Хотя данное осложнение может наблюдаться в течение 1 мес. после операции, чаще оно возникает в первые сутки после вмешательства и связано, как правило, с кровоизлиянием в полость перикарда. Возникновение тампонады сердца вследствие послеоперационного гемоперикарда требует экстренного повторного хирургического вмешательства. Следует отметить, что любое кардиохирургическое вмешательство, даже малоинвазивное (чрескожное вмешательство, имплантация электрокардиостимулятора, радиочастотная абляция и др.), могут сопровождаться развитием гемоперикарда и тампонады сердца вследствие перфорации сосуда или полостей сердца.

По данным анализа осложнений кардиостимуляции за 2011-2016 гг, проведенного Косоноговым К. А. и др., включавшего 2901 случай имплантации антиаритмических устройств, гемоперикард встречался в 0,2% случаев [198].

По данным систематического обзора van Osch D, et al., независимыми предикторами развития ППТС являлись молодой возраст, постоперационная трансфузия эритроцитарной массы и низкие преоперационные уровни гемоглобина и тромбоцитов [199]. Высокие значения индекса массы тела, напротив, ассоциировались со снижением риска развития ППТС [200].

По данным Gabaldo K, et al. наибольший риск развития ППТС наблюдался у пациентов, перенесших оперативное вмешательство на аорте и/или аортальном клапане (26%), существенно реже — после

коронарного шунтирования (7,9%) и вмешательства на митральном клапане (8,3%) [201].

Несмотря на то, что риск развития тампонады сердца у пациентов с ППТС существенно выше (20,9% vs 2,5%), 1-летняя выживаемость в данной категории пациентов значимо не отличалась от таковой у больных без ППТС (4,2% vs 5,5%) [202]. С другой стороны, по данным Финского национального регистра, развитие ППТС после кардиохирургического вмешательства ассоциировалось с увеличением риска смерти к концу первого года наблюдения в 1,78 раза (95% доверительный интервал 1,12-2,81; $p=0,014$) [200].

По данным систематического обзора 2018 г, было показано, что в настоящее время недостаточно данных о возможной эффективности ГКС в рамках профилактики ППТС [203].

В систематическом обзоре Yuan SM было показано, что наиболее часто в клинической практике для лечения ППТС применяются НПВП (59,2%), ГКС (30,8%) и #Безвременника осеннего семян экстракт (9,8%) [204]. При этом среди НПВП в большинстве случаев используются #АСК** (47,5%) и #ибупрофен** (31,4%), а среди ГКС — #преднизолон** (56,3%) и #гидрокортизон** (42,6%) (Приложение А3).

В метаанализе 2019 г было установлено, что периоперационный прием #Безвременника осеннего семян экстракта ассоциировался со значимым снижением риска развития ППТС [205].

7.1.3. Травматический перикардальный выпот

Приблизительно в 20-30% случаев после обширной травмы грудной клетки, особенно ее левой половины, появляются признаки перикардита. Проведение в подобных случаях ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ позволяет уточнить диагноз, оценить размеры выпота и его гемодинамическую значимость. При отсутствии нарушений гемодинамики лечение данного состояния включает в себя применение противовоспалительной терапии. В жизнеугрожающих ситуациях производится экстренная торакотомия, которая имеет преимущество перед предварительным перикардиоцентезом [206, 207].

Ведение пациентов с СППС

Лечение данной категории больных основано на использовании противовоспалительной терапии, что снижает клинические проявления синдрома и уменьшает риск рецидивов. При отсутствии признаков системного воспаления #Безвременника осеннего семян экстракт и НПВП не рекомендуются, т.к. данная терапия не дает существенного эффекта при увеличении числа нежелательных лекарственных эффектов [196, 198]. В случае наличия признаков воспалительной реакции эти препараты показаны с терапевтической целью. #АСК** реко-

Таблица 3

Классификационные критерии болезни Стилла взрослых

Критерии Yamaguchi 1992 [211]		Критерии Fautrel 2002 [212]	
2 больших критерия и как минимум 5 малых		≥4 больших критериев или 3 больших и 2 малых критерия	
Большие критерии	Малые критерии	Большие критерии	Малые критерии
Лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$, ≥ 1 нед.	Боли в горле	Пиковая лихорадка $\geq 39^{\circ}\text{C}$	Макулопапулезная сыпь
Артралгии или артрит, ≥ 2 нед.	Лимфаденопатия	Артралгии	Лейкоцитоз $\geq 10000/\text{мм}^3$
Папулезная незудящая сыпь цвета лосося	Гепато- или спленомегалия	Преходящая эритема	
Лейкоцитоз $\geq 10000/\text{мм}^3$ с нейтрофилизом $\geq 80\%$	Повышение трансаминаз	Фарингит	
	Негативные АНФ и РФ	Нейтрофилез $\geq 80\%$	
		Гликозилированный ферритин $\leq 20\%$	

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, РФ — ревматоидный фактор.

мендуется как препарат первого выбора при постинфарктном перикардите и у пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию [1].

7.2. Идиопатический рецидивирующий перикардит

В последние годы показано, что ИРП может быть одним из ведущих симптомов целого ряда аутовоспалительных заболеваний, таких как средиземноморская лихорадка, периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли альфа (*TRAPS*), болезнь Стилла и многих других [209, 210]. Высказано предположение, что в ряде случаев за клиническими проявлениями ИРП может стоять маломанифестная форма классических аутовоспалительных заболеваний, связанных с наличием низкопенетрантных мутаций. Эта гипотеза нашла свое подтверждение при проведении молекулярно-генетического обследования пациентов с *TRAPS*, выполненного в рамках регистра EUROFEVER. В частности, выявлены новые мутации гена *TNFRSF1A* (R92Q), для которых характерна низкая пенетрантность, клинически проявляющаяся мягко выраженным фенотипом с более поздним началом заболевания, неполной клинической картиной, протекающей атипично как по длительности атаки, так и по вовлечению в патологический процесс органов-мишеней с частой имитацией ИРП [211]. Пациенты-носители данного аллеля R92Q характеризуются отсутствием ответа на терапию #Безвременника осеннего семян экстрактом, поэтому генетическое обследование пациентов с ИРП включено в рекомендации Европейского общества кардиологов 2015г [1, 212]. Однако в связи редкой встречаемостью поражения перикарда при классической средиземноморской лихорадке генетическое обследование оправдано только в 3 случаях: при отсутствии эффекта от терапии #Безвременника осеннего семян экстрактом, при формировании АА-амилоидоза и при появлении экстракардиальных

симптомов, характерных для средиземноморской лихорадки.

Наиболее часто дифференциальный диагноз ИРП следует проводить с другим аутовоспалительным заболеванием, таким как болезнь Стилла взрослых. В настоящее время предложено несколько вариантов критериев диагностики данного заболевания [213, 214] (табл. 3). Поражение сердца от субклинических до манифестных форм при этом заболевании встречается более чем в 50% случаев [215].

7.3. Гидроперикард при эндокринных заболеваниях

Гидроперикард может развиваться при эндокринных заболеваниях, в частности, при патологии щитовидной железы. Наиболее частой причиной развития гидроперикарда среди эндокринных заболеваний является гипотиреоз.

Выраженность гидроперикарда зависит от степени тиреоидной недостаточности и продолжительности заболевания. Описаны случаи развития гидроперикарда у пациентов пожилого и старческого возраста с субклиническим гипотиреозом [218]. Тампонада сердца при гипотиреозе встречается редко в связи с медленным накоплением жидкости в полости перикарда [219, 220].

Клинические проявления включают как симптомы выпота в полость перикарда, так и гипотиреоза: одышку, боль в груди, слабость, отеки, брадикардию. Кроме того, к часто встречающимся симптомам гипотиреоза относятся сонливость, сухость кожных покровов, выпадение волос, замедленная речь, запоры, снижение памяти, зябкость, охриплость голоса, подавленное настроение. Часто развивается диастолическая артериальная гипертензия. Характерны такие внешние проявления, как общая и периорбитальная отечность, одутловатое лицо бледно-желтушного оттенка, скудная мимика [219]. Недооценка симптомов гипотиреоза у пациентов с гидроперикардом затрудняет установление причины и приводит к позднему началу эффективного лечения.

При лабораторно-инструментальном обследовании выявляются характерные для гипотиреоза выраженная дислипидемия, низкий вольтаж QRS, удлинение интервала QT на ЭКГ. Для диагностики выпота в полость перикарда с оценкой его объема рекомендовано использовать ЭхоКГ, более полную информацию дают КТ и МРТ.

При выявлении выпота в полость перикарда неизвестного происхождения следует прежде всего оценить функцию щитовидной железы, даже когда признаки и симптомы гипотиреоза отсутствуют [215, 221]. Важна своевременная диагностика гипотиреоза как причины развития гидроперикарда. Диагностику гипотиреоза рекомендуется начинать с исследования уровня ТТГ в крови. Если уровень ТТГ повышен, следует провести исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови [222]. При манифестном гипотиреозе определяется повышенный уровень ТТГ и низкий уровень свободного тироксина (СТ4) в крови, при субклиническом гипотиреозе — повышенный уровень ТТГ.

Следует учитывать, что у больных гипотиреозом (и субклиническим, и манифестным) существенно повышен риск ИБС и СН, что определяет сложности диагностики и выбора тактики ведения больных [223, 224].

В настоящее время недостаточно данных об особенностях ведения пациентов с гидроперикардом, обусловленным заболеваниями щитовидной железы. Начало лечения на ранней стадии заболевания и предотвращение осложнений (развития тампонады сердца) зависит от ранней диагностики гипотиреоза [27, 217].

В первую очередь всем пациентам с гипотиреозом и гидроперикардом показана заместительная терапия с целью достижения и поддержания нормального уровня ТТГ и тиреоидных гормонов в крови. Препаратом выбора для заместительной терапии является левотироксин натрия** в силу его эффективности, длительного опыта применения, высокой биодоступности, благоприятного профиля нежелательных явлений. Пациентам с сопутствующей кардиальной патологией рекомендуется начинать терапию с небольших доз (25 мкг ежедневно), с последующим повышением под контролем уровня ТТГ [217, 225].

Рекомендации по лечению гидроперикарда у пациентов с гипотиреозом основываются на данных клинических наблюдений, рандомизированные клинические исследования в этом направлении не проводились. Есть данные об эффективности применения АСК** и НПВП, #Безвременника осеннего семян экстракта, ГКС [27, 226]. Однако необходимо учитывать, что дисфункция щитовидной железы может оказывать влияние не только на сердечно-сосу-

дистую систему, но и на метаболизм лекарственных препаратов, их фармакокинетику и фармакодинамику, повышать риск лекарственных взаимодействий.

Известно, что некоторые НПВП могут оказывать влияние на уровень тиреоидных гормонов, затрудняя оценку эффективности заместительной терапии. Вместе с тем, по данным клинических наблюдений, подобное действие не выявлено при использовании #индометацина и #ибупрофена** [226].

При применении #Безвременника осеннего семян экстракта необходимо учитывать, что наличие гипотиреоза требует более осторожного подхода к выбору дозы препарата. Безвременника осеннего семян экстракт выводится через систему Р-гликопротеина, экспрессия которой может уменьшаться при снижении функциональной активности щитовидной железы. У пациентов с гипотиреозом может уменьшаться выведение #Безвременника осеннего семян экстракта и увеличиваться его концентрация в плазме, что может приводить к развитию неблагоприятных эффектов (тошнота, диарея, миопатия, нарушения функции печени). Следует обратить внимание, что и гипотиреоз может вызывать развитие миопатии в 25-60% случаев, увеличивая вероятность неблагоприятного эффекта у пациентов, получающих #Безвременника осеннего семян экстракт [226]. В связи с этим у пациентов с гипотиреозом #Безвременника осеннего семян экстракт должен назначаться в меньших дозах, необходим тщательный мониторинг клинических симптомов миопатии, уровня креатинфосфокиназы. Рекомендовано рассмотреть возможность лечения #Безвременника осеннего семян экстрактом до тех пор, пока уровень ТТГ достигнет нормального диапазона [27, 227].

ГКС могут применяться у пациентов с гидроперикардом, индуцированным гипотиреозом, при непереносимости или противопоказаниях к терапии с помощью АСК**, НПВП и #Безвременника осеннего семян экстрактом, а также у пациентов с рецидивирующим перикардитом [226]. При этом необходим контроль за уровнем витамина D, т.к. и гипотиреоз, и ГКС повышают риск развития остеопороза.

При **гипертиреозе** выпот в полость перикарда является редко. Описаны случаи развития гидроперикарда у пациентов с выраженным тиреотоксикозом, симптомами застойной СН, фибрилляцией предсердий [226]. У пациентов с болезнью Грейвса, получавших антикоагулянты (антитромботические средства) в связи с наличием фибрилляции предсердий, наблюдались случаи развития гемоперикарда [228]. Крайне редко встречается тампонада сердца.

Как и при гипотиреозе, у пациентов с гипертиреозом и гидроперикардом необходимо прежде всего лечение, направленное на достижение стойкого эутиреоза. Помимо антитиреоидных препаратов, могут

использоваться #АСК**, НПВП, #Безвременника осеннего семян экстракт и/или ГКС [27, 216, 218]. Следует учитывать, что при гипертиреозе повышается экспрессия Р-гликопротеина, в связи с чем может потребоваться увеличение дозы лекарственных препаратов, в частности, #Безвременника осеннего семян экстракта [229].

7.4. Поражение перикарда при онкологических заболеваниях

Злокачественные опухоли являются наиболее распространенной причиной выпотного перикардита с гемодинамически значимым количеством перикардиальной жидкости. Ранняя диагностика и лечение злокачественного перикардита могут значительно улучшить прогноз пациента [230]. С другой стороны, нелеченый злокачественный выпот в перикарде является потенциально смертельным осложнением рака [231], особенно у пациентов с раком легких [232].

Распространенность онкологических заболеваний при экссудативном перикардите колеблется в пределах от 12 до 23% [46]. У пациентов с раком перикардиальный выпот развивается у 5-15% пациентов и чаще является проявлением поздней стадии заболевания [233]. Перикард может быть поражен прямым распространением опухоли или метастазированием через лимфатическую систему или кровь. Перикардиальный выпот также может развиваться в результате химиотерапии, лучевой терапии или в результате оппортунистических инфекций [234, 235]. Опухоли перикарда включают первичные и вторичные раковые заболевания, а также доброкачественные новообразования. Первичные перикардиальные опухоли встречаются редко и составляют ~10% всех первичных опухолей сердца [236], причем их распространенность в общей популяции составляет от 0,001 до 0,007% [30]. Вторичные опухоли или прямое проникновение в перикард встречаются примерно в 1 тыс. раз чаще [28, 237].

Злокачественная перикардиальная мезотелиома составляет 2-3% всех перикардиальных опухолей, и ее распространенность в общей популяции составляет <0,002%. Факторы риска включают воздействие асбеста, генетическую восприимчивость, инфекцию и радиационное облучение. Эта опухоль чаще встречается у мужчин, чем у женщин, и обычно проявляется в средних и поздних возрастных группах. Заболевание имеет плохой прогноз со средней продолжительностью жизни 6 мес. [237-239].

Другие перикардиальные злокачественные новообразования включают лимфомы и саркомы. Саркомы редки, и подтипы включают ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, рабдомиосаркому, синовиальную саркому и недифференцированную саркому. При этой опухоли прогноз плохой: <1 года для всех пациентов [28].

Первичная сердечная лимфома составляет от 1% до 2% всех сердечных новообразований и представляет еще меньший процент от всех экстранодальных лимфом. Приблизительно 1 из 5 первичных лимфом сердца поражает пациентов с ослабленным иммунитетом. Первичные сердечные лимфомы преимущественно вовлекают правые камеры сердца и перикард [240, 241]. Хотя вначале они могут быть бессимптомными, их быстрый рост приводит к появлению симптомов, которые связаны либо с прямым распространением опухоли, либо с опухолевой эмболией. Первичные сердечные лимфомы хорошо реагируют на химиотерапию, схемы которой определяются в первую очередь типом лимфомы [241].

Поражение перикарда вторичными злокачественными опухолями чаще всего наблюдается при раке легких (29%), раке молочной железы (до 10%), злокачественной меланоме, лимфомах, остром миелобластном лейкозе, гораздо реже встречается поражение перикарда при раке желудочно-кишечного тракта, раке мочевого пузыря, остром лимфобластном лейкозе, хроническом миелобластном лейкозе, множественной миеломе [232].

Перикардиальные кисты (мезотелиальные кисты) и липомы являются наиболее распространенными доброкачественными перикардиальными образованиями, часто протекающими бессимптомно. Симптомы, если они возникают, связаны с компрессией и могут в этой ситуации потребовать хирургического удаления. Другие редкие и обычно доброкачественные перикардиальные опухоли включают липобластомы, параганглиомы, опухоли половых клеток, гемангиомы и фибромы [241].

Перикардит может быть маркером скрытого рака. По данным Датского регистра, более чем у 10% из 13759 человек с перикардитом впоследствии был диагностирован рак [28]. В этом общенациональном когортном исследовании наблюдали более высокую, чем ожидалось, частоту рака легких, неходжкинской лимфомы и миелолейкоза в течение первых 3 мес. после постановки диагноза перикардит. Несмотря на то, что избыточный риск снижался для нескольких видов рака после первых 3 мес., он тем не менее сохранялся при раке легкого, неходжкинской лимфоме и раке мочевого пузыря в течение нескольких лет после постановки диагноза перикардита [46].

Заболевания перикарда, связанные с методами лечения рака

Поражение перикарда, вызванное химиотерапией, обычно проявляется как перикардит, с или без ассоциированного миокардита [242]. Развитие перикардита как осложнения химиотерапии возможно при лечении следующими препаратами [242]:

- Антрациклины и родственные соединения: доксорубицин**;
- Аналоги азотистого иприта: циклофосфамид**;

- Другие противоопухолевые антибиотики: митомицин**;
- Алкилсульфонаты: бусульфан**;
- Антиметаболиты: клофарабин, цитарабин**, фторурацил** [243];
- Ингибиторы протеинкиназы (низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназы: дазатиниб**, иматиниб**) [244];
- Моноклональные антитела: ниволумаб** [245, 246];
- Алкилирующие препараты (таксаны: доцетаксел**);
- Другие препараты: третиноин**, интерферон альфа**.

Третиноин** вызывает синдром, характеризующийся лихорадкой, гипотонией, острой почечной недостаточностью и выпотным перикардитом. Высокие дозы бусульфана** могут вызывать перикардиальный и эндомикардиальный фиброз через 4–9 лет после лечения [247]. Побочным эффектом химиотерапии может быть также развитие миоперикардита, что описано при лечении доксорубицином**, циклофосфамидом**, третиноином** [28].

Выпотной или констриктивный перикардит также может иметь место у 6–30% пациентов после лучевой терапии [248]. Острый перикардит может возникнуть в течение нескольких дней или месяцев после лучевой терапии; это чаще констриктивный перикардит. Хронический лучевой перикардит часто является констриктивно-выпотным [235, 241].

Диагностика поражения перикарда при онкологических заболеваниях

Диагностика поражения перикарда при онкологических заболеваниях осуществляется с помощью методов визуализации, цитологии перикардиальной жидкости и биопсии.

Трансторакальная ЭхоКГ является методом выбора для первоначальной оценки пациентов с подозрением на перикардиальное заболевание. В большинстве случаев это позволяет не только диагностировать болезнь, но и направлять перикардиоцентез [242].

Трехмерная ЭхоКГ является предпочтительным методом для мониторинга функции ЛЖ и выявления перикардита у пациентов с раком. Преимущества включают более высокую точность определения фракции выброса ЛЖ, лучшую воспроизводимость и более низкую временную изменчивость по сравнению с двухмерной ЭхоКГ у пациентов с раком, получавших химиотерапию.

При ЭхоКГ "пропадание" эндокардиальной границы часто может наблюдаться у пациентов, проходящих химиотерапию (особенно у пациентов с раком молочной железы после мастэктомии и облучения грудной клетки). В этом случае методом выбора является контрастная ЭхоКГ. Согласно текущим рекомендациям, контраст следует использовать, когда

2 смежных сегмента ЛЖ плохо визуализируются на неконтрастных апикальных изображениях. Однако контрастная трехмерная ЭхоКГ не рекомендуется при длительном наблюдении пациентов с раком [242].

В некоторых случаях использование других методов визуализации, таких как КТ или МРТ сердца, может быть полезным дополнением к ЭхоКГ оценке. Их особенно следует учитывать при оценке первичных опухолей сердца, с или без перикардита, или когда диагноз констриктивного перикардита остается неопределенным после тщательной ЭхоКГ оценки. МРТ особенно полезна при определении наличия позднего усиления гадолиния для идентификации пациентов с кратковременной констрикцией, которые выиграют от агрессивных противовоспалительных схем, а не от перикардиектомии [242].

Окончательный диагноз основан на подтверждении злокачественной инфильтрации перикарда цитологией перикардиальной жидкости или данными биопсии.

- Цитологический анализ выпота рекомендуется для подтверждения злокачественной природы заболевания [249].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

- Биопсию перикарда и эпикарда следует рассмотреть для подтверждения злокачественного заболевания перикарда.

ЕОК IIa B (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Злокачественные клетки идентифицируются с помощью анализа перикардиальной жидкости примерно только в 40% случаев [250]. Когда злокачественные клетки не могут быть идентифицированы цитологическим анализом, необходимо предположить другие механизмы. Выпот перикарда может быть связан с обструкцией лимфатической системы средостения путем инфильтрации опухоли или фиброза, вызванного радиотерапией. Другие возможные причины включают оппортунистические инфекции (цитомегаловирус, туберкулез, перикардит, *Candida* и *Aspergillus*), системные методы лечения, такие как алкилирующие агенты, местное воспаление, перикардит, вызванный радиацией в грудной клетке, или задержка жидкости, вызванная некоторыми химиопрепаратами [250].

- Онкомаркеры (CA-19-9, CA-72-4) следует рассмотреть для различения доброкачественных и злокачественных выпотов [230, 249].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Диагностическая значимость опухолевых маркеров недостаточно высока, т.к. ни один из них (раковый эмбриональный антиген, CYFRA 21-1, нейронспецифическая енолаза, CA-19-9, CA-72-4, SCC, GATA-3, сосудистый эндотелиальный фактор роста) не показал достаточную чувствительность и специфичность при разграничении доброкачественных и злокачественных выпотов [28]. Мутация рецептора эпидермального фактора роста имеет диагностическое

и прогностическое значение у пациента со злокачественным выпотом при легочной аденокарциноме [28].

Лечение перикардита при онкологических заболеваниях обычно проводится в соответствии с рекомендациями. Однако надо учитывать, что многие больные раком могут иметь предрасположенность к кровотечению из-за нарушений гемостаза, вторичных по отношению к их заболеванию или лечению. Таким образом, может оказаться затруднительным проведение рутинной терапии, такой как нестероидные противовоспалительные препараты. В результате часто наблюдается более широкое и раннее использование других препаратов, например, #Безвременника осеннего семян экстракта и ГКС, хотя это может не изменить результаты [28].

Общие принципы лечения перикардита при онкологических заболеваниях включают [3]:

- Применение соответствующего системного противоопухолевого лечения в подтвержденных случаях неопластической этиологии [251].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

- Перикардиоцентез рекомендуется при тампонаде сердца для снятия симптомов и установления диагноза злокачественного выпота.

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Для пациентов с рецидивом перикардального выпота повторный перикардиоцентез показан у пациентов с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.

- Расширенный перикардальный дренаж рекомендуется у пациентов с подозрением и установленным диагнозом злокачественного выпота для предотвращения рецидивирования и возможности внутриперикардального лечения [28, 252].

ЕОК IV (УУР А, УДД 2)

Комментарии. Расширенный перикардальный дренаж уменьшает частоту рецидивов примерно до 10-20% [3]. У пациентов с более продолжительной ожидаемой продолжительностью жизни хирургический дренаж обеспечивает самый низкий уровень рецидивов. Хирургический подход к выполнению процедуры основан на месте выпота и клиническом состоянии. Субцифодный и торакоскопический подходы приводят к сходным результатам [247].

- Внутриперикардальное введение цитостатических/склерозирующих (противоопухолевые препараты) средств следует рассмотреть для предотвращения рецидивов у пациентов со злокачественным выпотом [28, 231, 253-255].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Применение склерозирующих агентов также немного уменьшает частоту рецидивов, но сопровождается выраженным болевым синдромом и может привести к констриктивному перикардиту, что уменьшает полезность процедуры. Для интраперикардальной инстиляции применяются различные скле-

розирующие агенты, такие как #доксциклин**, #цисплатин**, #тиотена, #митомин**, #блеомицин** #митоксантрон** [231] (Приложение А3).

- Внутриперикардальное введение #цисплатина** следует рассмотреть при поражении миокарда при раке легкого, внутриперикардальное введение #тиотены следует рассмотреть при перикардальных метастазах при раке молочной железы [231, 255, 256].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

- Лучевую терапию следует рассмотреть для контроля злокачественных выпотов у пациентов с радиочувствительными опухолями, такими как лимфомы и лейкемии [3].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Однако лучевая терапия сердца сама может вызвать миокардит и перикардит.

- Хирургическая перикардиотомия показана, когда перикардиоцентез не может быть выполнен.

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Но этот метод связан с более высокой частотой осложнений и не улучшает результаты по сравнению с перикардиоцентезом [247], но он может быть выполнен, если анатомия не подходит для перикардиоцентеза (большое расстояние между кифозным отростком и перикардальной полостью, увеличенная печень блокирует доступ к перикарду, солидная опухоль, прилипающая к перикарду) или предполагаемый объем жидкости ограничен по данным ЭхоКГ [250].

- Чрескожная баллонная перикардиотомия может быть рассмотрена для предотвращения рецидивов злокачественного выпота [28, 256].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

Комментарии. Чрескожная баллонная перикардиотомия создает прямую связь между плевроперикардом и позволяет отводить жидкость в плевральное пространство: при больших злокачественных выпотах из перикарда и рецидивирующей тампонаде она эффективна (90-97%) и безопасна. Эта методика может быть рассмотрена в далеко зашедших случаях тяжелого злокачественного перикардального выпота. Особенности этой процедуры делают ее особенно полезной для этой группы пациентов, чтобы избежать более агрессивных, плохо переносимых подходов, поскольку у них очень плохой прогноз в отношении их онкологического заболевания [257].

- Создание перикардального окна с помощью левой миниторакотомии может быть рассмотрено при хирургическом лечении злокачественной тампонады сердца [258, 259].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 3)

Плевроперикардиотомия позволяет осуществить дренаж злокачественной перикардальной жидкости в плевральное пространство. Это связано с более высокой частотой осложнений и не дает никаких преимуществ по сравнению с перикардиоцентезом или перикардиотомией [33].

Перикардэктомия редко показана, главным образом при констрикции перикарда или при осложнениях предыдущих процедур. Хирургическое удаление перикарда технически сложно, и отдаленные результаты носят смешанный характер. Результаты хуже, если заболевание перикарда было вызвано лучевой терапией [28, 179, 250].

На практике лечение перикардита при онкологических заболеваниях обычно паллиативно и направлено на облегчение симптомов, а не на лечение лежащего в основе онкологического процесса. Однако возможны ситуации, когда лечение перикардита при раке может оказать положительное влияние на прогноз пациента [3, 230].

Прогноз пациентов с поражением перикарда при онкологической патологии

Текущие данные показывают, что наличие перикардального выпота связано с высокой смертностью у онкологических больных. Наличие симпто-

матического перикардального выпота свидетельствует о более прогрессирующем карциноматозном заболевании (особенно в случае солидных опухолей) с прямой инвазией в сердце или тяжелой инфильтрацией средостения. Перикардальный выпот может быть диагностирован при отсутствии каких-либо ранее выявленных метастазов у одной трети пациентов, и он может быть более сильным прогностическим фактором исходов, чем метастазирование [250, 260].

Тип рака и характер выпота перикарда являются основными факторами, влияющими на длительную выживаемость пациентов, получивших хирургическое лечение. Время выживания в группе гематологических злокачественных новообразований значительно больше, чем в группе рака легкого и других раковых группах, продолжительность жизни в группе рака молочной железы значительно больше по сравнению с этим в группе легкого рака.

8. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств	ЕОК
1.	Выполнена регистрация 12-канальной электрокардиографии	A	3	IC
2.	Выполнено исследование концентрации тропонина Т и/или I, исследование уровня/активности изоферментов креатинкиназы в крови (КФК-МВ)	A	3	IC
3.	Выполнен общий (клинический) анализ крови с определением СОЭ	A	3	IC
4.	Выполнено исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови	A	3	IC
5.	Выполнена трансторакальная ЭхоКГ	A	3	IC
6.	Выполнена рентгенография органов грудной клетки	A	3	IC
7.	Выполнено КТ или МРТ органов грудной клетки пациентам в случаях подозрения на осумкованный перикардальный выпот, утолщения перикарда, образования перикарда или патологию в грудной клетке (в случае отсутствия возможности выполнения направлен в медицинское учреждение для проведения МРТ и/или КТ)	B	3	IIaC
8.	Проведена терапия нестероидными противовоспалительными и противоревматическими препаратами (#ибупрофен**, #индометацин) или #ацетилсалициловой кислотой** в качестве первой линии терапии	A	1	IA
9.	Выполнено назначение #Безвременника осеннего семян экстракта (источник алкалоида Колхицина) в качестве первой линии терапии у пациентов с рецидивирующим перикардитом	A	1	IA
10.	Выполнено ограничение физической нагрузки	B	5	IIaC
11.	Пациент взят под диспансерное наблюдение	A	3	IC

Сокращения: ЕОК — Европейское общество кардиологов, КТ — компьютерная томография, КФК-МВ — креатинфосфокиназа-МВ, МРТ — магнитно-резонансная томография, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЭхоКГ — эхокардиография.

Литература/References

- Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. 2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J. 2015;36:2921-64. doi:10.1093/eurheartj/ehv318.
- He Y, Sawalha AH. Drug-induced lupus erythematosus: an update on drugs and mechanisms. Curr Opin Rheumatol. 2018;30(5):490-7. doi:10.1097/BOR.0000000000000522.
- Zipes D, Libby P, Bonow R, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine, 2-Volume Set 11th. Philadelphia: Elsevier; 2019. ISBN-100275970922. ISBN-13978-0323463423.
- Galluzzo A, Imazio M. Advances in medical therapy for pericardial diseases. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2018;16(9):635-43. doi:10.1080/14779072.2018.1510315.
- Maisch B, Rupp H, Ristic A, Pankuweit S. Pericardioscopy and epi- and pericardial biopsy — a new window to the heart improving etiological diagnoses and permitting targeted intrapericardial therapy. Heart Fail Rev. 2013;18:317-28. doi:10.1007/s10741-013-9382-y.
- Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of acute and recurrent pericarditis: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020;75(1):76-92. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.021.
- Ismail TF. Acute pericarditis: Update on diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2020;20(1):48-51. doi:10.7861/clinmed.cme.20.14.
- Imazio M, Brucato A, Derosa FG, et al. Aetiological diagnosis in acute and recurrent pericarditis: when and how. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009;10:217-30. doi:10.2459/JCM.0b013e328322f9b1.

9. Mager A, Berger D, Ofek H, et al. Prodromal symptoms predict myocardial involvement in patients with acute idiopathic pericarditis. *Int J Cardiol.* 2018;270:197-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.05.128.
10. Rey F, Delhumeau-Cartier C, Meyer P, Genne D. Is acute idiopathic pericarditis associated with recent upper respiratory tract infection or gastroenteritis? A case-control study. *BMJ Open.* 2015;5(11):e009141. doi:10.1136/bmjopen-2015-009141.
11. Hammer Y, Bishara J, Eisen A, et al. Seasonal patterns of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Clin Cardiol.* 2017;40:1152-5. doi:10.1002/clc.22804.
12. Noubiap JJ, Agbor VN, Ndoadougou AL, et al. Epidemiology of pericardial diseases in Africa: a systematic scoping review. *Heart.* 2019;105(3):180-8. doi:10.1136/heartjnl-2018-313922.
13. Isiguzo G, Du Bruyn E, Howlett P, Nysekhe M. Diagnosis and management of tuberculous pericarditis: What is new? *Curr Cardiol Rep.* 2020;22(1):2. doi:10.1007/s11886-020-1254-1.
14. Klacsmann PG, Bulkley BH, Hutchins GM. The changed spectrum of purulent pericarditis: an 86 year autopsy experience in 200 patients. *Am J Med.* 1977;63:666-73.
15. Skajaa N, Horváth-Puhó E, Adelborg K, et al. Lack of seasonality in occurrence of pericarditis, myocarditis, and endocarditis. *Ann Epidemiol.* 2019;37:77-80. doi:10.1016/j.annepidem.2019.07.005.
16. McNamara N, Ibrahim A, Satti Z, et al. Acute pericarditis: a review of current diagnostic and management guidelines. *Future Cardiol.* 2019;15(2):119-26. doi:10.2217/fca-2017-0102.
17. Gouret F, Levy PY, Casalta JP, et al. Etiology of pericarditis in a prospective cohort of 1162 cases. *Am J Med.* 2015;128:784.e1-8. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.040.
18. Imazio M, Hoit BD. Post-cardiac injury syndromes. An emerging cause of pericardial diseases. *Int J Cardiol.* 2013;168:648-52. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.052.
19. Llubani R, Bohm M, Imazio M, et al. The first post-cardiac injury syndrome reported following transcatheter aortic valve implantation: a case report. *Eur Heart J Case Rep.* 2018;2(4):yty107. doi:10.1093/ehjcr/yty107.
20. Lehto J, Gunn J, Karjalainen P, et al. Incidence and risk factors of postpericardiotomy syndrome requiring medical attention: The Finland postpericardiotomy syndrome study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149:1324-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2015.01.031.
21. Yukumi S, Ichiki H, Funada J, et al. Postcardiac injury syndrome following vascular interventional radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation. *Respir Med Case Rep.* 2015;15:89-91. doi:10.1016/j.rmcr.2015.03.008.
22. Han J, Zhang Y, Zhou D, et al. Uncommon presentation of postcardiac injury syndrome induced by radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation: Only pulmonary parenchymal inflammation. *J Cardiol Cases.* 2016;14:17-20. doi:10.1016/j.jccase.2016.03.002.
23. Paiardi S, Cannata F, Ciccarelli M, et al. Post-cardiac injury syndrome: an atypical case following percutaneous coronary intervention. *Am J Emerg Med.* 2017;35(12):1985.e2. doi:10.1016/j.ajem.2017.09.005.
24. Li W, Sun J, Yu Y, et al. Clinical features of post cardiac injury syndrome following catheter ablation of arrhythmias: Systematic review and additional cases. *Heart Lung Circ.* 2019;28(11):1689-96. doi:10.1016/j.hlc.2018.09.001.
25. Montrieff T, Davis WT, Koyfman A, Long B. Mechanical, inflammatory, and embolic complications of myocardial infarction: An emergency medicine review. *Am J Emerg Med.* 2019;37(6):1175-83. doi:10.1016/j.ajem.2019.04.003.
26. Lador A, Hasdai D, Mager A, et al. Incidence and prognosis of pericarditis after ST-elevation myocardial infarction (from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey 2000 to 2013 Registry Database). *Am J Cardiol.* 2018;121(6):690-4. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.006.
27. Chahine J, Ala CK, Gentry JL, et al. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism. *Heart.* 2019;105:1027-33. doi:10.1136/heartjnl-2018-314528.
28. Ghosh AK, Crake T, Manisty C, Westwood M. Pericardial disease in cancer patients. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018;20(7):60. doi:10.1007/s11936-018-0654-7.
29. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, et al. Primary malignancies of the heart and pericardium. *Clin Cardiol.* 2014; 37(9):582-8. doi:10.1002/clc.22295.
30. Restrepo CS, Vargas D, Ocazonez D, et al. Primary pericardial tumors. *Radiographics.* 2013;33(6):1613-30. doi:10.1148/rq.336135512.
31. Szpakowski N, Desai MY. Radiation-associated pericardial disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(9):97. doi:10.1007/s11886-019-1192-y.
32. Imazio M, Colopi M, De Ferrari GM. Pericardial diseases in patients with cancer: contemporary prevalence, management and outcomes. *Heart.* 2020;106(8):569-574. doi:10.1136/heartjnl-2019-315852.
33. Ala CK, Klein AL, Moslehi JJ. Cancer treatment-associated pericardial disease: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and management. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(12):156. doi:10.1007/s11886-019-1225-6.
34. Altan M, Toki MI, Gettinger SN, et al. Immune checkpoint inhibitor-associated pericarditis. *J Thorac Oncol* 2019;14:1102-8. doi:10.1016/j.jtho.2019.02.026.
35. Salem JE, Manouchehri A, Moey M, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1579-89. doi:10.1016/S1470-2045(18)30608-9.
36. De Almeida DVP, Gomes JR, Haddad FJ, Buzaid AC. Immune mediated pericarditis with pericardial tamponade during nivolumab therapy. *J Immunother.* 2018;41(7):329-31. doi:10.1097/CJI.0000000000000217.
37. Yun S, Vincelette ND, Mansour I, et al. Late onset ipilimumab-induced pericarditis and pericardial effusion: a rare but life threatening complication. *Case Rep Oncol Med.* 2015;2015:794842. doi:10.1155/2015/794842.
38. Nesfeder J, Elsensohn AN, Thind M, et al. Pericardial effusion with tamponade physiology induced by nivolumab. *Int J Cardiol.* 2016;222:613-4. doi:10.1016/j.ijcard.2016.08.023.
39. Kushnir I, Wolf I. Nivolumab-induced pericardial tamponade: a case report and discussion. *Cardiology.* 2017;136(1):49-51. doi:10.1159/000447053.
40. Hu JR, Florido R, Lipson EJ, et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors. *Cardiovasc Res.* 2019;115(5):854-68. doi:10.1093/cvr/cvz026.
41. Imazio M, Demicheli B, Cecchi E, et al. Cardiac troponin I in acute pericarditis. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:2144-8. doi:10.1016/j.jacc.2003.02.001.
42. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J.* 2000;21:832-6. doi:10.1053/ehj.1999.1907.
43. Imazio M, Trincheri R. Myopericarditis: etiology, management, and prognosis. *Int J Cardiol.* 2008;127:17-26. doi:10.1016/j.ijcard.2007.10.053.
44. Skripka AI, Buchneva AV, Vankhin VV, et al. Clinical Case: Tuberculous Myopericarditis in the Cardiology Practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2018;14(5):691-8. (In Russ.) Скрипка А.И., Бучнева А.В., Ванхин В.В. и др. Клиническое наблюдение: туберкулезный миоперикардит в практике врача кардиолога. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2018;14(5):691-8. doi:10.20996/1819-6446-2018-14-5-691-698.
45. Saricam E, Saglam Y, Hazirolan T. Clinical evaluation of myocardial involvement in acute myopericarditis in young adults. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017;17(1):129. doi:10.1186/s12872-017-0564-8.
46. Sogaard KK, Farkas DK, Ehrenstein V, et al. Pericarditis as a marker of occult cancer and a prognostic factor for cancer mortality. *Circulation.* 2017;136(11):996-1006. doi:10.1161/circulationaha.116.024041.
47. Sogaard KK, Sørensen HT, Smeeth L, Bhaskaran K. Acute pericarditis and cancer risk: A matched cohort study using linked UK primary and secondary care data. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(16):e009428. doi:10.1161/JAHA.118.009428.
48. Imazio M, Gaita F. Diagnosis and treatment of pericarditis. *Heart.* 2015;101(14):1159-68. doi:10.1136/heartjnl-2014-306362.
49. Brucato A, Imazio M, Cremer PC, et al. Recurrent pericarditis: still idiopathic? The pros and cons of a well-honoured term. *Intern Emerg Med.* 2018;13:839-44. doi:10.1007/s11739-018-1907-x.
50. Abu Fanne R, Banai S, Chorin U, et al. Diagnostic yield of extensive infectious panel testing in acute pericarditis. *Cardiology.* 2011;119:134-9. doi:10.1159/000330928.
51. Falek Boldes O, Dahan S, Segal Y, et al. Characteristics of pericardial biopsy: 100 cases in a single center. *Isr Med Assoc J.* 2019;21(3):183-8.
52. Young PM, Glockner JF, Williamson EE, et al. MR imaging findings in 76 consecutive surgically proven cases of pericardial disease with CT and pathologic correlation. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28:1099-109.
53. Mutyaba AK, Balkaran S, Cloete R, et al. Constrictive pericarditis requiring pericardiectomy at Groote Schuur Hospital, Cape Town, South Africa: causes and perioperative outcomes in the HIV era (1990-2012). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3058-65.
54. Imazio M, Brucato A, Maestroni S, et al. Risk of constrictive pericarditis after acute pericarditis. *Circulation.* 2011;124:1270-5.
55. Zmora I, Wiener-Well Y, Alpert EA. A case of purulent pneumococcal pericarditis. *American Journal of Emergency Medicine.* 2019;37(5):1006.e5-1006.e7. doi:10.1016/j.ajem.2019.02.013.
56. Ganji M, Ruiz J, Kogler W, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pericarditis causing cardiac tamponade. *IDCases.* 2019;18:e00613. doi:10.1016/j.idcr.2019.e00613.
57. Vijay A, Stendahl JC, Rosenfeld LE. *Mycoplasma Pneumoniae* Pericarditis. *Am J Cardiol.* 2019;123(8):1383-1384. doi:10.1016/j.amjcard.2019.01.014.
58. Kiyasu Y, Akiyama D, Kurihara Y, et al. Pericarditis caused by *Campylobacter fetus* subspecies *fetus* associated with ingestion of raw beef liver. *J Infect Chemother.* 2017;23:833-6.
59. Shinha T, Fujita H. Pericarditis due to *Neisseria meningitidis* serogroup W135. *IDCases.* 2018;12:53-5.
60. Tuck BC, Townsley MM. Clinical update in pericardial diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(1):184-99. doi:10.1053/j.jvca.2018.04.003.
61. Schwier NC, Cornelio CK, Epperson TM. Managing acute and recurrent idiopathic pericarditis. *JAAPA.* 2020;33(1):16-22. doi:10.1097/O1.JAA.0000615468.46936.6d.
62. Imazio M, Gaita F. Acute and recurrent pericarditis. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):505-13. doi:10.1016/j.ccl.2017.07.004.
63. Brady WJ, Perron AD, Martin ML, et al. Cause of ST segment abnormality in ED chest pain patients. *Am J Emerg Med.* 2001;19(1):25-8.
64. Kytö V, Sipilä J, Rautava P. Clinical profile and influences on outcomes in patients hospitalized for acute pericarditis. *Circulation.* 2014;130:1601-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010376.
65. Sagrista-Sauleda J, Barrabes JA, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Purulent pericarditis: review of a 20-year experience in a general hospital. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1661-5.

66. Obihara NJ, Walters E, Lawrenson J, et al. Tuberculous pericardial effusions in children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(4):346-9. doi:10.1093/jpids/pix087.
67. Imazio M, Gribaudo E, Gaita F. Recurrent pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59:360-8. doi:10.1016/j.pcad.2016.10.001.
68. Mody P, Bikkeli B, Wang Y, et al. Trends in acute pericarditis hospitalizations and outcomes among the elderly in the United States, 1999-2012. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2018;4(2):98-105.
69. Rees MJ, Wilson A. Purulent pneumococcal pericarditis, a vaccine-preventable illness. *Oxf Med Case Reports*. 2019;2019(8):omz078. doi:10.1093/omcr/omz078.
70. Agbor VN, Essouma M, Ntusi NAB, et al. Heart failure in sub-Saharan Africa: a contemporaneous systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;257:207-15. doi:10.1016/j.ijcard.2017.12.048.
71. Kumar N, Pandey A, Jain P, Garg N. Acute pericarditis-associated hospitalization in the USA: a nationwide analysis, 2003-2012. *Cardiology*. 2016;135(1):27-35.
72. Xie D, Cheng B, Sheng Y, Jin J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for tuberculous pericarditis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(22):4411-8.
73. Zhong F, Dai T, Sheng Y. Correlation study between ADA and IFN- γ gene polymorphisms and the risk of developing tuberculous pericarditis. *Gene*. 2018;676:214-8.
74. Gerardin C, Mageau A, Benali K, et al. Increased FDG-PET/CT pericardial uptake identifies acute pericarditis patients at high risk for relapse. *International Journal of Cardiology*. 2018;271:192-4.
75. Pasipanodya JG, Mubanga M, Ntseke M, et al. Tuberculous Pericarditis is Multibacillary and Bacterial Burden Drives High Mortality. *EBioMedicine*. 2015;2:1634-9.
76. Farzad A, Schussler JM. Acute Myopericardial Syndromes. *Cardiol Clin*. 2018;36(1):103-14. doi:10.1016/j.ccl.2017.09.004.
77. Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013 Feb;11(2):193-201. doi:10.1586/erc.12.184.
78. Hussain R, Halmal L, Subkovas E. Unexpected sudden death in a young man with myopericarditis — a case report. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2015;27(1):239-40.
79. Ren Y, Qiu J, Li Z, Li C. P-wave terminal force in lead V1 is a predictive indicator for the diagnosis of tuberculous constrictive pericarditis. *Heart & Lung*. 2019;48:155-8.
80. Gentry J, Klein AL, Gellis CL. Transient Constrictive Pericarditis: Current Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(5):41.
81. Miranda WR, Oh JK. Effusive-constrictive pericarditis. *Cardiol Clin*. 2017;35:551-8.
82. Ntseke M, Wiysonge CS, Commerford PJ, Mayosi BM. The prevalence and outcome of effusive constrictive pericarditis: a systematic review of the literature. *Cardiovasc. J. Afr*. 2012;23:281-5.
83. Imazio M, Lazaros G, Brucato A, Gaita F. Recurrent pericarditis: new and emerging therapeutic options. *Nature Reviews Cardiology*. 2015;13(2):99-105.
84. Imazio M, Adler Y. Management of pericardial effusion. *Eur Heart J*. 2013;34:1186-97.
85. Vakamudi S, Ho N, Cremer PC. Pericardial Effusions: Causes, Diagnosis, and Management. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(4):380-8. doi:10.1016/j.pcad.2016.12.009.
86. Ristić AD, Imazio M, Adler Y, et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2014;35:2279-84.
87. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part I: idiopathic and infectious pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:712-22.
88. Goldstein JA. Cardiac tamponade in the interventional era: A paradigm shift in etiology and outcomes. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;95(3):387-8. doi:10.1002/ccd.28764.
89. Herzog E, ed. Management of Pericardial Disease. Springer International Publishing Switzerland. 2014, p. 182.
90. Montero MW, Mesquita ET, Colafranceschi AS, et al. I Brazilian Guidelines on Myocarditis and Pericarditis. *Arq. Bras. Cardiol*. 2013;100 (4 Suppl. 1):1-36.
91. Chang SA. Tuberculous and infectious pericarditis. *Cardiol Clin*. 2017;35:615-22.
92. Imazio M, Spodick DH, Brucato A, et al. Controversial issues in the management of pericardial diseases. *Circulation*. 2010;121:916-28.
93. Leitman M, Bachner-Hinzen N, Adam D, et al. Speckle tracking imaging in acute inflammatory pericardial diseases. *Echocardiography*. 2011;28:548-55.
94. Raatikka M, Pelkonen PM, Karjalainen J, Jokinen EV. Recurrent pericarditis in children and adolescents: report of 15 cases. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(4):759-64.
95. Myachikova VYu, Titov VA, Maslyanskiy AL, Moiseeva OM. Idiopathic recurrent pericarditis — a paradigm shift? *Russian Journal of Cardiology*. 2019;11(1):155-63. (In Russ.) Мячикова В.Ю., Титов В.А., Маслянский А.Л., Моисеева О.М. Идиопатический рецидивирующий перикардит — смена парадигмы? *Российский кардиологический журнал*. 2019;11(1):155-63. doi:10.15829/1560-4071-2019-11-155-163.
96. Wiysonge CS, Ntseke M, Thabane L, et al. Interventions for treating tuberculous pericarditis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9(9):CD000526. doi:10.1002/14651858.CD000526.pub2.
97. Lazaros G, Antonopoulos AS, Imazio M, et al. Clinical significance of pleural effusions and association with outcome in patients hospitalized with a first episode of acute pericarditis. *Internal and Emergency Medicine*. (2019)14:745-51.
98. Cosyns B, Garbi M, Separovic J, et al. Update of the echocardiography core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(9):837-9. doi:10.1093/ehjci/jet140.
99. Alharthi MS, Jiamsripong P, Calleja A, et al. Selective echocardiographic analysis of epicardial and endocardial left ventricular rotational mechanics in an animal model of pericardial adhesions. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10:357-62.
100. Oh JK, Hatle LK, Seward JB, et al. Diagnostic role of Doppler echocardiography in constrictive pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;23:154-62.
101. Reuss CS, Wilansky SM, Lester SJ, et al. Using mitral "annulus reversus" to diagnose constrictive pericarditis. *European Journal of Echocardiography*. 2009;10:372-5.
102. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis Mayo Clinic criteria. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2014;7:526-34.
103. Kusnuse K, Dahiya A, Popović ZB, et al. Biventricular mechanics in constrictive pericarditis comparison with restrictive cardiomyopathy and impact of pericardiectomy. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2013;6:399-406.
104. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al. Doppler tissue imaging improves assessment of abnormal interventricular septal and posterior wall motion in constrictive pericarditis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2005;18:226-30.
105. Veress G, Ling LH, Kim KH, et al. Mitral and tricuspid annular velocities before and after pericardiectomy in patients with constrictive pericarditis. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2011;4:399-407.
106. Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Mookadam F, et al. Role of echocardiography in the diagnosis of constrictive pericarditis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2009;22(1):24-33.
107. Sohn DW, Kim YJ, Kim HS, et al. Unique features of early diastolic mitral annulus velocity in constrictive pericarditis. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2004;17:222-6.
108. Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al. Accuracy and pitfalls of early diastolic motion of the mitral annulus for diagnosing constrictive pericarditis by tissue Doppler imaging. *Am. J. Cardiol*. 2004;93:886-90.
109. Ha JW, Ommen SR, Tajik AJ, et al. Differentiation of constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy using mitral annular velocity by tissue Doppler echocardiography. *Am. J. Cardiol*. 2004;94:316-9.
110. Choi EY, Ha JW, Kim JM, et al. Incremental value of combining systolic mitral annular velocity and time difference between mitral inflow and diastolic mitral annular velocity to early diastolic annular velocity for differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2007;20:738-43.
111. Veress G, Feng D, Oh JK. Echocardiography in pericardial diseases: new developments. *Heart Fail Rev*. 2013;8(3):267-75.
112. Oh JK, Tajik AJ, Appleton CP, et al. Preload reduction to unmask the characteristic Doppler features of constrictive pericarditis. A new observation. *Circulation*. 1997;95:796-9.
113. Wann LS, Weyman AE, Dillon JC, Feigenbaum H. Premature pulmonary valve opening. *Circulation*. 1977;55:128-33.
114. Klein AL, Abbata S, Agler DA, et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Pericardial Disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2013;26:965-1012.
115. Alajaji W, Xu B, Sripariwuth A, et al. Noninvasive Multimodality Imaging for the Diagnosis of constrictive pericarditis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(11):e007878.
116. Welch T, Ling L, Anavekar N, et al. Modern Echocardiographic Diagnosis of Constrictive Pericarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(10):e1278.
117. von Bibra H, Schober K, Jenni R, et al. Diagnosis of constrictive pericarditis by pulsed Doppler echocardiography of the hepatic vein. *Am. J. Cardiol*. 1989;63:483-8.
118. Imazio M, Cecchi E, Demicheli B, et al. Indicators of poor prognosis of acute pericarditis. *Circulation*. 2007;115:2739-44.
119. Lilly LS. Treatment of acute and recurrent idiopathic pericarditis. *Circulation*. 2013;127:1723-6.
120. Imazio M, Brucato A, Mayosi BM, et al. Medical therapy of pericardial diseases: part II: noninfectious pericarditis, pericardial effusion and constrictive pericarditis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010;11:785-94.
121. Rehman KA, Betancor J, Xu B, et al. Uremic pericarditis, pericardial effusion, and constrictive pericarditis in end-stage renal disease: insights and pathophysiology. *Clinical Cardiology*. 2017;40:839-46.
122. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. 1988;116:1020-30.
123. Kim KH, Miranda WR, Sinak LJ, et al. Effusive-constrictive pericarditis after pericardiocentesis: incidence, associated findings, and natural history. *JACC Cardiovascular Imaging*. 2018;11:534-41.
124. Ling LH, Oh JK, Breen JF, et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann Intern Med*. 2000;132:444-50.
125. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated pericarditis understanding risk factors and pathophysiology to inform imaging and treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:2311-28.
126. Bogaert J, Francone M. Cardiovascular magnetic resonance in pericardial diseases. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:14.
127. Misselt AJ, Harris SR, Glockner J, et al. MR imaging of the pericardium. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2008;16:185-99.
128. Alter P, Figiel JH, Rupp TP, et al. MR, CT, and PET imaging in pericardial disease. *Heart Fail Rev*. 2013;18:289-306.

129. Cosyns B, Plein S, Nihoyanopoulos P, et al. European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) position paper: multimodality imaging in pericardial disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):12-31. doi:10.1093/ehjci/jeu128.
130. Imazio M. Contemporary management of pericardial diseases. *Curr Opin Cardiol*. 2012;27:308-17.
131. Bogaert J, Franccone M. Pericardial disease: value of CT and MR imaging. *Radiology*. 2013;267:340-56.
132. Harrison's Principles of Internal Medicine: Volumes 1 and 2, 18th Edition. Edited by Longo D.L., Kasper D.L. et al. 2019.
133. Rajiah P, Kanne JP. Computed tomography of the pericardium and pericardial disease. *J Cardiovasc. Comput. Tomogr*. 2010;4:3-18.
134. Talreja DR, Edwards WD, Danielson GK, et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness. *Circulation*. 2003;108:1852-7.
135. Manafov SS, Abbasov FE, Heybatov ID. CT Diagnosis of Pericarditis in Different Stages of its Development. Medical visualization. 2009;6:53-7. (In Russ.) Манафов С.С., Аббасов Ф.Э., Гейбатов И.Д. Компьютерная томография в диагностике перикардитов в различных фазах его развития. Медицинская визуализация. 2009;6:53-7.
136. Lachhab A, Doghmi N, Zouhairi A, et al. Use magnetic resonance imaging in assessment of constrictive pericarditis: a Moroccan center experience. *Int Arch Med*. 2011;4(1):36.
137. Ariyaratna V, Jassal DS, Kirkpatrick I, Kwong RY. The utility of cardiovascular magnetic resonance in constrictive pericardial disease. *Cardiol Rev*. 2009;17(2):77-82.
138. Taylor AM, Dymarkowski S, Verbeke EK, Bogaert J. Detection of pericardial inflammation with late-enhancement cardiac magnetic resonance imaging: initial results. *Eur. Radiol*. 2006;16:569-74.
139. Welch TD. Constrictive pericarditis: Diagnosis, management and clinical outcomes. *Heart*. 2018;104:725-31.
140. Imazio M, Brucato A, Cemin R, et al. Colchicine for recurrent pericarditis (CORP): a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2011;155:409-14.
141. Imazio M, Belli R, Brucato A, et al. Efficacy and safety of colchicine for treatment of multiple recurrences of pericarditis (CORP-2): a multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2014;383:2232-7.
142. Smilde BJ, Woudstra L, Fong Hing G, et al. Colchicine aggravates coxsackievirus B3 infection in mice. *Int J Cardiol*. 2016;216:58-65.
143. Maestroni S, Imazio M, Valenti A, et al. Is colchicine really harmful in viral myocarditis? *Int J Cardiol*. 2017;229:42.
144. Mauro A, Mezzaroma E, Torrado J, et al. A novel Nlrp3 inflammasome inhibitor prevents acute pericarditis in an experimental mouse model. *Circulation*. 2016;134 Suppl 1:A15152.
145. Choi DH, Choi JS, Li C, Choi JS. Effects of simvastatin on the pharmacokinetics of diltiazem and its main metabolite, desacetyldiltiazem, after oral and intravenous administration in rats: possible role of P-glycoprotein and CYP3A4 inhibition by simvastatin. *Pharmacol Rep*. 2011;63:1574-82.
146. Imazio M, Bobbio M, Cecchi E, et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis: results of the COlchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation*. 2005;112:2012-6.
147. Imazio M, Demicheli B, Parrini I, et al. Dayhospital treatment of acute pericarditis: a management program for outpatient therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1042-6.
148. Schrier N, Tran N. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Aspirin Therapy for the Treatment of Acute and Recurrent Idiopathic Pericarditis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2016;9(2). pii: E17.
149. Leung YY. Colchicine-Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;45(3):341-50.
150. Xu B, Harb SC, Cremer PC. New insights into pericarditis: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Current cardiology reports*. 2017;19(7):60.
151. Imazio M, Brucato A, Cumetti D, et al. Corticosteroids for Recurrent pericarditis: High versus Low doses: A nonrandomized observation. *Circulation*. 2008;118(6):667-71.
152. Vianello F, Cinetto F, Cavarro M, et al. Azathioprine in isolated recurrent pericarditis: a singlecentre experience. *Int J Cardiol*. 2011;147:477-8.
153. Imazio M, Lazaros G, Picardi E, et al. Intravenous human immunoglobulins for refractory recurrent pericarditis. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2016;17(4):263-9.
154. Moll M, Kuemmerle-Deschner JB. Inflammasome and cytokine blocking strategies in autoinflammatory disorders. *Clinical Immunology*. 2013;147(3):242-75.
155. Imazio M, Andreis A, De Ferrari GM, et al. Anakinra for corticosteroid-dependent and colchicine-resistant pericarditis: The IRAP (International Registry of Anakinra for Pericarditis) study. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(9):956-964. doi:10.1177/2047487319879534.
156. Imazio M, Brucato A, Trinchero R, et al. Colchicine for pericarditis: hype or hope? *Eur Heart J*. 2009;30:532-9.
157. Berg J, Lovrinovic M, Baltensperger N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use in acute myopericarditis: 12-month clinical follow-up. *Open Heart*. 2019;6(1):e000990. doi:10.1136/openhrt-2018-000990.
158. Imazio M, Trinchero R. The spectrum of inflammatory myopericardial diseases. *Int J Cardiol*. 2010;144(1):134. doi:10.1016/j.ijcard.2008.12.118.
159. Seidenberg PH, Haynes J. Pericarditis: diagnosis, management, and return to play. *Curr Sports Med Rep*. 2006;5:74-9.
160. Liebenberg J, van der Bijl P. A "vanishing", tuberculous, pericardial effusion. *Korean Circ J*. 2016;46(6):879-81.
161. Wiyeh AB, Ochodo EA, Wiysonge CS, et al. A systematic review of the efficacy and safety of intrapericardial fibrinolysis in patients with pericardial effusion. *Int J Cardiol*. 2018;250:223-8.
162. Doctor NS, Shah AB, Coplan N, Kronzon I. Acute Pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(4):349-359. doi:10.1016/j.pcad.2016.12.001.
163. Mayosi BM, Ntseke M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in tuberculous pericarditis. *N. Engl. J. Med*. 2014;371:1121-30.
164. Maisch B. Management of pericarditis and pericardial effusion, constrictive and effusive-constrictive pericarditis. *Herz*. 2018;43(7):663-78.
165. Kosonogov AY, Nemirova SV, Pozdyshev VI, et al. Life-threatening conditions in pericarditis of various etiologies: diagnosis and treatment. *Medical Almonac*. 2019;2(59):40-5. (In Russ.) Косоногов А.Я., Немирова С.В., Поздышев В.И. и др. Жизнеугрожающие состояния при перикардитах различной этиологии: диагностика и лечение. Медицинский альманах. 2019;2(59):40-5.
166. Colak A, Becit N, Kaya U, et al. Treatment of Pericardial Effusion Through Subxiphoid Tube Pericardiostomy and Computerized Tomography- or Echocardiography — Guided Percutaneous Catheter Drainage Methods. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019;34(2):194-202.
167. Gulmuradov TG, Dadabaev DU, Rashidov FSh, Jabbarov AA. Video-assisted thoracoscopic treatment of chronic exudative pericarditis. *Bulletin of postgraduate education in health care*. 2019;1:9-15. (In Russ.) Гульмуратов Т.Г., Дадабаев Д.У., Рашидов Ф.Ш., Джаббаров А.А. Видеоторакоскопическое лечение хронического экссудативного перикардита. Вестник постдипломного образования в сфере здравоохранения. 2019;1:9-15.
168. Gillaspie EA, Stulak JM, Daly RC, et al. A 20-year experience with isolated pericardiectomy: Analysis of indications and outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152:448-58.
169. Titov KS, Kiselevsky MV. Modern tactics of treatment of tumor pericarditis. Malignant tumours. 2017;(3):57-61. (In Russ.) Титов К.С., Киселевский М.В. Современная тактика лечения опухолевых перикардитов. Злокачественные опухоли. 2017;(3):57-61.
170. Petcu CP, Droc I. The Efficiency of Surgical Subxiphoid Pericardial Drainage and Percutaneous Pericardial Drainage in Pericardial Effusions Associated with Cardiac Tamponade Chirurgia (Bucur). 2013;108(2):226-33.
171. Langdon SE, Seery K, Kulik A. Contemporary outcomes after pericardial window surgery: impact of operative technique. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11(1):73.
172. Volk L, Lee LY, Lemaire A. Surgical pericardial drainage procedures have a limited diagnostic sensitivity. *J Card Surg*. 2019;34(12):1573-6.
173. Surgical infections of the chest and abdomen: a guide for doctors. Edited by Prof. B.N. Kotiv and Prof. L.N. Bisenkov. Saint Petersburg: SpetsLit, 2016. 671 p. (In Russ.) Хирургические инфекции груди и живота: руководство для врачей. Под ред. проф. Б.Н. Коти́ва и проф. Л.Н. Бисенкова. Санкт-Петербург: СпецЛит, 2016. 671 с.
174. Voskresensky OV, Tarabin EA, Belozyorov GY, et al. Chronic cardiac tamponade treatment in cardiac neoplasms. *Russian Skifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2019;8(1):81-6. (In Russ.) Воскресенский О.В., Тарабин Е.А., Белозеров Г.Е. и др. Лечение хронической тампонады сердца при его новообразованиях. Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. 2019;8(1):81-6.
175. Pisklova YuV, Buchneva OV. Experience in the treatment of exudative pericarditis using minimally invasive approaches. *International Scientific and Practical Conference World science*. 2018;3-1(29):39-41. (In Russ.) Писклова Ю.В., Бучнева О.В. Опыт лечения экссудативных перикардитов с использованием миниинвазивных доступов. International Scientific and Practical Conference World science. 2018;3-1(29):39-41 (торакокопия).
176. Blagova OV, Alijeva IN, Nedostup AV, et al. Exudative-constrictive tuberculous pericarditis in combination with arthritis in cardiologist practice: thoracoscopic biopsy as a diagnosis and treatment method. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018;90(9):81-7. (In Russ.) Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В. и др. Экссудативно-констриктивный туберкулезный перикардит в сочетании с артритом в практике кардиолога: торакокопическая биопсия как путь к диагнозу и лечению. Терапевтический архив. 2018;90(9):81-7. doi:10.26442/terarkh201890981-87.
177. Chowdhury UK, Subramaniam GK, Kumar AS, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a clinical, echocardiographic, and hemodynamic evaluation of two surgical techniques. *Ann. Thorac. Surg*. 2006;81:522-9.
178. Cho YH, Schaff HV, Dearani JA, et al. Completion pericardiectomy for recurrent constrictive pericarditis: importance of timing of recurrence on late clinical outcome of operation. *Ann. Thorac. Surg*. 2012;93:1236-41.
179. Murashita T, Schaff HV, Daly RC, et al. Experience with Pericardiectomy for Constrictive Pericarditis Over Eight Decades. *Ann. Thorac. Surg*. 2017;104(3):742-50.
180. Nozohoor S, Johansson M, Koul B, Cunha-Goncalves D. Radical pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis. *J Card Surg*. 2018;33(6):301-7.
181. Wang FF, Hsu J, Jia FW, et al. Left ventricular strain is associated with acute postoperative refractory hypotension in patients with constrictive pericarditis and preserved ejection fraction. *J Thorac Dis*. 2018;10(7):4147-55.
182. Gatti G, Fiore A, Ternacle J, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a risk factor analysis for early and late failure. *Heart Vessels*. 2020;35(1):92-103.
183. Choi MS, Jeong DS, Oh JK, et al. Long-term results of radical pericardiectomy for constrictive pericarditis in Korean population. *J Cardiothorac Surg*. 2019;14(1):32.
184. Vistairini N, Chen C, Mazina A, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: 20 years of experience at the Montreal Heart Institute. *Ann Thorac Surg*. 2015;100:107-13.

185. Nogue O, Millaire A, Porte H, et al. Pericardioscopy in the etiologic diagnosis of pericardial effusion in 141 consecutive patients. *Circulation*. 1996;94(7):1635-41.
186. Aivazyan SA, Medvedev AP, Kosonogov AY, Sidorov MA. Experience in the use of pericardioscopy for the diagnosis and treatment of pericardial diseases. *Medical almanac*. 2011;6(19):236-7. (In Russ.) Айвазян С.А., Медведев А.П., Косогов А.Я., Сидоров М.А. Опыт применения перикардиоскопии для диагностики и лечения заболеваний перикарда. *Медицинский альманах*. 2011;6(19):236-7.
187. Strobbe A, Adriaenssens T, Bennett J, et al. Etiology and long term outcome of patients undergoing pericardiocentesis. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007598. doi:10.1161/JAHA.117.007598.
188. Romero J, Cerrud-Rodriguez RC, Di Biase L, et al. Combined Endocardial-Epicardial Versus Endocardial Catheter Ablation Alone for Ventricular Tachycardia in Structural Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Clin Electrophysiol*. 2019;5(1):13-24.
189. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation*. 2006;113:1622-32.
190. Imazio M, Brucato A, Spodick DH, Adler Y. Prognosis of myopericarditis as determined from previously published reports. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2014;15(12):835-9. doi:10.2459/JCM.0000000000000082.
191. Keskin K, Cetinkal G, Yildiz SS, et al. Clinical characteristics and intermediate-term outcomes of young patients with uncomplicated myopericarditis. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2019;47(7):581-6. doi:10.5543/tkda.2019.63306.
192. Imazio M, Brucato A, Ferrazz P, et al. Postpericardiotomy syndrome: a proposal for diagnostic criteria. *J Cardiovasc Med*. 2013;14:351-3.
193. Figueras J, Barrabes JA, Serra V, et al. Hospital outcome of moderate to severe pericardial effusion complicating ST-elevation acute myocardial infarction. *Circulation*. 2010;122:1902-9.
194. Imazio M, Negro A, Belli R, et al. Frequency and prognostic significance of pericarditis follow-up acute myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2009;103:1525-9.
195. Meurin P, Weber H, Renaud N, et al. Evolution of the postoperative pericardial effusion after day 15: the problem of the late tamponade. *Chest*. 2004;125:2182-7.
196. Meurin P, Tabet JY, Thabut G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment for postoperative pericardial effusion: a multicenter randomized, double-blind trial. *Ann Intern Med*. 2010;152:137-42.
197. Tsang TS, Enrriquez-Sarano M, Freeman WK, et al. Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocenteses: clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:429-36.
198. Kosonogov KA, Mayorova MV, Katsubo EM, Kosonogov AY. Retrospective analysis of 5-year experience of surgical treatment of non-infectious complications of cardiac pacing. *Medical almanac*. 2018;1(52):84-8. (In Russ.) Косогов К.А., Майорова М.В., Кацубо Е.М., Косогов А.Я. Ретроспективный анализ 5-летнего опыта хирургического лечения неинфекционных осложнений кардиостимуляции. *Медицинский альманах*. 2018;1(52):84-8.
199. van Osch D, Nathoe HM, Jacob KA, et al. Determinants of the postpericardiotomy syndrome: a systematic review. *Eur J Clin Invest*. 2017;47(6):456-67. doi:10.1111/eci.12764.
200. van Osch D, Dieleman JM, Bunge JJ, et al. Risk factors and prognosis of post-pericardiotomy syndrome in patients undergoing valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;153(4):878-85.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.10.075.
201. Gabaldo K, Sutlic Ž, Mišković D, et al. Postpericardiotomy syndrome incidence, diagnostic and treatment strategies: experience AT two collaborative centers. *Acta Clin Croat*. 2019;58(1):57-62. doi:10.20471/acc.2019.58.0108.
202. Lehto J, Kiviniemi T, Gunn J, et al. Occurrence of Postpericardiotomy Syndrome: Association With Operation Type and Postoperative Mortality After Open-Heart Operations. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(22):e010269. doi:10.1161/JAHA.118.010269.
203. Wamboldt R, Bisleri G, Glover B, et al. Primary prevention of post-pericardiotomy syndrome using corticosteroids: a systematic review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(6):405-12. doi:10.1080/14779072.2018.1475231.
204. Yuan SM. Postpericardiotomy Syndrome after Cardiac Operations. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2020;30(1):62-6. doi:10.29271/jcpsp.2020.0162.
205. Lutschinger LL, Rigopoulos AG, Schlattmann P, et al. Meta-analysis for the value of colchicine for the therapy of pericarditis and of postpericardiotomy syndrome [published correction appears in *BMC Cardiovasc Disord*. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):207. doi:10.1186/s12872-019-1190-4.
206. Lee TH, Quillet JF, Cook M, et al. Pericardiocentesis in trauma: a systematic reviews. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75:543-9.
207. ATLS Subcommittee, American College of Surgeons Committee on Trauma. International ATLS Working Group. Advanced trauma life support (ATLS): the ninth edition. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;74:1363-6.
208. Meurin P, Lelay-Kubas S, Pierre B, et al. Colchicine for postoperative pericardial effusion: a multicentre, double-blind, randomized controlled trial. *Heart*. 2015;101(21):1711-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-307827.
209. Kougkas N, Fanouriakis A, Papalopoulos I, et al. Canakinumab for recurrent rheumatic disease associated-pericarditis: a case series with long-term follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(8):1494-1495. doi:10.1093/rheumatology/key077.
210. Garcia-Garcia G, Fernández-Auzmendi V, Olgado-Ferrero F, et al. Acute Myopericarditis as the Presenting Feature of Adult-Onset Still's Disease. *Reumatología Clínica*. 2012;8(1):31-3.
211. Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, et al. The phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation: a series of 158 cases from the Eurofever/EUROTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2160-7.
212. Cantarini L, Lopalco G, Selmi C, et al. Autoimmunity and autoinflammation as the yin and yang of idiopathic recurrent acute pericarditis. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(2):90-7.
213. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992;19(3):424-30.
214. Fautrel B. Adult-onset Still disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(5):773-92.
215. Feist E, Mitrovic S, Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nature reviews. Rheumatology*. 2018;14(10):603-18.
216. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16. doi:10.1038/nrendo.2018.18.
217. Leonardi A, Penta L, Cofini M, et al. Pericardial Effusion as a Presenting Symptom of Hashimoto Thyroiditis: A Case Report. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(12). doi:10.3390/ijerph14121576.
218. Papakonstantinou PE, Gourniezakis N, Skiadas C, et al. Massive pericardial effusion without cardiac tamponade due to subclinical hypothyroidism (Hashimoto's disease). *Rural and Remote Health*. 2018;18:4384. doi:10.22605/RRH4384.
219. Snitko VN, Vinogradova TA, Dedul VI, Kareva LV. Isolated hydropericardium as a consequence of late diagnosis of primary hypothyroidism. *Journal of Grodno State Medical University*. 2017;15(5):578-80. (In Russ.) Снитко В.Н., Виноградова Т.А., Дедуль В.И., Карева Л.В. Изолированный гидроперикард — следствие поздней диагностики первичного гипотиреоза. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017;15(5):578-80. doi:10.25298/2221-8785-2017-15-5-578-580.
220. Agarwal A, Chowdhury N, Mathur A, et al. Pericardial Effusion with Cardiac Tamponade as a form of presentation of Primary Hypothyroidism. *J Assoc Physicians India*. 2016;64(12):98-100.
221. Schmitt W, Roque D, Germano A. Massive pericardial effusion caused by hypothyroidism. *Clin Case Rep*. 2018;6(4):766-7. doi:10.1002/ccr3.1447.
222. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):G1-G32. doi:10.1530/EJE-19-0893.
223. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *European Heart Journal*. 2018;39:503-7.
224. Ning Y, Cheng YJ, Liu LJ, et al. What is the association of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Medicine*. 2017;15:21. doi:10.1186/s12916-017-0777-9.
225. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24:1670-751. doi:10.1089/thy.2014.0028.
226. Schiwer NC, O'Neal K. Pharmacotherapeutic Management Strategies for Thyroid Disease-Induced Pericarditis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2019;1-10. doi:10.1177/1060028019889065.
227. Schiwer NC. Pharmacotherapeutic considerations for using colchicine to treat idiopathic pericarditis in the USA. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15:295-306.
228. Bui PV, Zaveri SN, Pierce JR Jr. Sanguineous Pericardial Effusion and Cardiac Tamponade in the Setting of Graves' Disease: Report of a Case and Review of Previously Reported Cases. *Case Rep Med*. 2016;2016:9653412. doi:10.1155/2016/9653412.
229. Nishio N, Katsura T, Ashida K, et al. Modulation of P-glycoprotein expression in hyperthyroid rat tissues. *Drug Metab Dispos*. 2005;33:1584-7.
230. Pawlak Cieślak A, Szturmowicz M, Fijałkowska A, et al. Diagnosis of malignant pericarditis: a single centre experience. *Kardiol Pol*. 2012;70(11):1147-53. PMID: 23180523.
231. Kotake M, Imai H, Kaira K, et al. Intrapericardial carboplatin in the management of malignant pericardial effusion in breast cancer: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(3):655-60. doi:10.1007/s00280-019-03897-0.
232. El Haddad B, Iliescu C, Yusuf SW, et al. Outcomes of cancer patients undergoing percutaneous pericardiocentesis for pericardial effusion. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1119-28. doi:10.1016/j.jacc.2015.06.1332.
233. Gornik HL, Gerhard-Herman M, Beckman JA. Abnormal cytology predicts poor prognosis in cancer patients with pericardial effusion. *J Clin Oncol*. 2005;23:5211-6. doi:10.1200/JCO.2005.00.745.
234. Labbé C, Tremblay L, Lacasse Y. Pericardiocentesis versus pericardiotomy for malignant pericardial effusion: a retrospective comparison. *Curr Oncol*. 2015;22(6):412-6. doi:10.3747/co.22.2698.
235. Chang HM, Okwuosa TM, Scarabelli T, et al. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 2. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2552-65. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.1095.
236. Patel J, Sheppard MN. Pathological study of primary cardiac and pericardial tumours in a specialist UK Centre: surgical and autopsy series. *Cardiovasc Pathol*. 2010;19:343-52. doi:10.1016/j.carpath.2009.07.005.

237. Rosenbaum AN, Bois MC, Xin Zhang, et al. Primary Malignant Pericardial Mesothelioma: A Clinical Case Series Illustrating the Necessity of a Multidisciplinary Approach. *J ACC Case Rep.* 2019;1(2):202-207. doi:10.1016/j.jaccas.2019.06.012.
238. Karagodin I, Nagle K, Scheidemantle B, et al. Metastatic pericardial mesothelioma: a rare case of constrictive pericarditis. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(9):2640. doi:10.1016/S0735-1097(19)33246-2.
239. Muta H, Sugita Y, Ohshima K, Otsubo H. Primary malignant pericardial sarcomatoid mesothelioma: An autopsy report. *Pathol Int.* 2017;67(6):311-5. doi:10.1111/pin.12535.
240. Stone CR, Mickle AT, Boyne DJ, et al. Treatment for lymphoma and late cardiovascular disease risk: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep.* 2019;2(10):e135. doi:10.1002/hsr.2.135.
241. Maleszewski JJ, Bois MC, Bois JP, et al. Neoplasia and the Heart: Pathological Review of Effects With Clinical and Radiological Correlation. *Journal of the American College of Cardiology.* 2018;72(2):202-27. doi:10.1016/j.jacc.2018.05.026.
242. Plana JC, Galdieri M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27:911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
243. Yang X, Liu W, Lyons A, et al. Pericarditis associated with cytarabine therapy for acute myelocytic leukemia: a case report. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(2):181-2. doi:10.1007/s00228-017-2355-7.
244. Wattal S, Rao MS, Chandra GN, et al. Dasatinib Induced Cardiac Tamponade-A Rare Association. *J Clin Diagn Res.* 2017;11(2):FD03-FD04. doi:10.7860/JCDR/2017/24633.9418.
245. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh CT. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol.* 2018;8:7:11. doi:10.1186/s40164-018-0104-y.
246. Malhotra N, Daher G, Hassanieh I, et al. Pericardial effusion with tamponade physiology as an immune-related adverse event secondary to nivolumab. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;73(9):2613. doi:10.1016/S0735-1097(19)33219-X.
247. Schuster R, Meyerson SL. Pericardial Disease Associated with Malignancy. *Curr Cardiol Rep.* 2018;20(10):92. doi:10.1007/s11886-018-1040-5.
248. Filopei J, Frishman W. Radiation-induced heart disease. *Cardiol Rev.* 2012;20:184-8. doi:10.1097/CRD.0b013e3182431c23.
249. Azarbal A, LeWinter MM. Pericardial Effusion. *Cardiol Clin.* 2017;35(4):515-24. doi:10.1016/j.ccl.2017.07.005.
250. Besnard A, Raoux F, Khelil N, et al. Current Management of Symptomatic Pericardial Effusions in Cancer Patients. *JACC CardioOncology.* 2019;1(1):137-140. doi:10.1016/j.jaccao.2019.07.001.
251. Hu ZG, Hu K, Li WX, Zeng FJ. Prognostic factors and nomogram for cancer-specific death in non small cell lung cancer with malignant pericardial effusion. *PLoS One.* 2019;14(5):e0217007. doi:10.1371/journal.pone.0217007.
252. In-Jeong Cho, Hyuk-Jae Chang, Hyemoo Chung, et al. Prediction of clinical outcome in patients with pericardial effusion and malignancies: stratified by post-pericardiocentesis constrictive physiology. *Journal of the American College of Cardiology.* 2015;65(10):A1336. doi:10.1016/S0735-1097(15)61336-5.
253. Numico G, Cristofano A, Occelli M, et al. Prolonged Drainage and Intrapericardial Bleomycin Administration for Cardiac Tamponade Secondary to Cancer-Related Pericardial Effusion. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3273. doi:10.1097/MD.0000000000003273.
254. Chen D, Zhang Y, Shi F, et al. Intrapericardial bevacizumab safely and effectively treats malignant pericardial effusion in advanced cancer patients. *Oncotarget.* 2016;7:52436-41. doi:10.18632/oncotarget.9420.
255. Darocha S, Wilk M, Walaszowska-Czyż A, et al. Determinants of Survival After Emergency Intrapericardial Cisplatin Treatment in Cancer Patients with Recurrent Hemodynamic Instability After Pericardiocentesis. *In Vivo.* 2018;32(2):373-9. doi:10.21873/in vivo.11248.
256. Thill M, Jackisch C, Janni W, Müller V. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care (Basel).* 2019;14(4):247-55. doi:10.1159/000500999.
257. Irazusta FJ, Jiménez-Valero S, Gemma D, et al. CRT-800.48 Percutaneous Balloon Pericardiectomy: Treatment Of Choice In Patients With Advanced Oncological Disease And Severe Pericardial Effusion. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2017;10(3):S76. doi:10.1016/j.jcin.2016.12.250.
258. Sakanoue I, Hamakawa H, Okubo Y, et al. Efficacy and safety of thoracoscopic pericardial window in patients with pericardial effusions: a single-center case series. *J Cardiothorac Surg.* 2016;11(1):92. doi:10.1186/s13019-016-0488-x.
259. Celik S, Celik M, Aydemir B, et al. Surgical properties and survival of a pericardial window via left minithoracotomy for benign and malignant pericardial tamponade in cancer patients. *World J Surg Oncol.* 2012 Jun 28;10:123. doi:10.1186/1477-7819-10-123.
260. Horr S, Mentias A, Klein A. A changing paradigm in the etiology of pericardial effusions? A 12 year study of pericardiocentesis from the Cleveland Clinic. *Journal of the American College of Cardiology.* 2016;67(13):1611. doi:10.1016/S0735-1097(16)31612-6.
261. Schrier NC, Coons JC, Rao SK. Pharmacotherapy update of acute idiopathic pericarditis. *Pharmacotherapy.* 2015;35:99-111.
262. Dyomin AA, Drobysheva VP. Pericardium diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;(1):90-8. (In Russ.) Демин А.А., Дробышева В.П. Болезни перикарда. Российский кардиологический журнал. 2016;(1):90-8. doi:10.15829/1560-4071-2016-1-90-98.
263. Gurevich MA. Issues of Diagnosis, Differentiation and Treatment of Pericarditis. Difficult patient. 2016;14(4-5):11-6. (In Russ.) Гуревич М.А. Вопросы диагностики, дифференциации и терапии перикардитов. Трудный пациент. 2016;14(4-5):11-6.
264. Temnikova EA, Kondratiev AI, Savilova VV, et al. Difficult diagnosis. Acute myocardial infarction or myopericarditis? *Lechaschi Vrach.* 2019;(1):71. (In Russ.) Темникова Е.А., Кондратьев А.И., Савилова В.В. и др. Трудный диагноз. Острый инфаркт миокарда или миоперикардит? Лечащий врач. 2019;(1):71.
265. Lee LN, Yang PC, Chang DB, et al. Ultrasound guided pericardial drainage and intrapericardial instillation of mitomycin C for malignant pericardial effusion. *Thorax.* 1994;49:594-5.
266. Martinoni A, Cipolla CM, Cardinale D, et al. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiopeta. *Chest.* 2004;126:1412-6.
267. Maher EA, Shepherd FA, Todd TJ. Pericardial sclerosis as the primary management of malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112:637-43.
268. Imazio M, Lazaros G, Gattorno M, et al. Anti-interleukin-1 agents for pericarditis: a primer for cardiologists. *European Heart Journal.* 2021;1-12. doi:10.1093/eurheartj/ehab452.
269. Klein AL, Imazio M, Brucato A, et al. RHAPSODY: Rationale for and design of pivotal Phase trial to assess efficacy and safety of riloncept, an interleukin-1α and interleukin-1β trap, in patients with recurrent pericarditis. *Am Heart J.* 2020;228:81-90. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.004.
270. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, et al. Effect of Anakinra on Recurrent Pericarditis Among Patients With Colchicine Resistance and Corticosteroid Dependence The AIRTRIP Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;316(18):1906-12.
271. Klein AL, Imazio M, Cremer P, et al. Phase 3 trial of Interleukin-1 Trap riloncept in recurrent pericarditis. *N Engl J Med.* 2021;384:31-41.
272. Gurevich MA, Mravian SR, Grigor'eva NM. Myopericarditis: clinical picture, diagnosis and treatment. *Klinicheskaia Meditsina.* 1999;77(7):33-6.
273. Khandaker MH, Schaff HV, Greason KL, et al. Pericardiectomy vs medical management in patients with relapsing pericarditis. *Mayo Clinic Proceedings.* Elsevier. 2012;87(11):1062-70.
274. Glick Frasiolas JA, Cahoon Jr WD. Intrapericardial triamcinolone administration for autoreactive pericarditis. *Annals of Pharmacotherapy.* 2010;44(10):1641-6.
275. Titov KS, Volkov SM, Demidov LV, et al. Adaptive intrapericardial immunotherapy in patients with metastatic pericarditis. *Russian Medical Journal.* 2012;1:14. (In Russ.) Титов К.С., Волков С.М., Демидов Л.В. и др. Адаптивная внутриперикардальная иммунотерапия у больных с метастатическими перикардитами. РМЖ. 2012;1:14.
276. Cherian G. Diagnosis of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgraduate medical journal.* 2004;80(943):262-6.
277. Corey GR, Campbell PT, Van Trigt P, et al. Etiology of large pericardial effusions. *The American journal of medicine.* 1993;95(2):209-13.
278. Titov KS, et al. Biotherapy of tumor pericarditis. *Russian biotherapeutic journal.* 2009;8:9-12. (In Russ.) Титов К.С. и др. Биотерапия опухолевых перикардитов. Российский биотерапевтический журнал. 2009;8:9-12.
279. Defouilly C, Meyer G, Slama M, et al. Intrapericardial fibrinolysis: a useful treatment in the management of purulent pericarditis. *Intensive care medicine.* 1997;23(1):117-8.
280. Thavendrarajah V, Ghia PS, Kozinn W, Little T. Catheter lavage and drainage of pneumococcal pericarditis. *Catheterization and cardiovascular diagnosis.* 1993;29(4):322-4.

Приложение А1. Состав Рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Арутюнов Г. П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный терапевт ДЗМ, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, Москва.
2. Палеев Ф. Н. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зам. генерального директора по научно-аналитической работе НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, Москва.
3. Тарловская Е. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней НижГМА, Нижний Новгород.
4. Моисеева О. М. — д.м.н., зав. научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург.
5. Арутюнов А. Г. — д.м.н., профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва.
6. Козиолова Н. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2 ФГБУЗ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России, Пермь.
7. Чесникова А. И. — д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО Ростовский ГМУ, Ростов-на-Дону.
8. Ребров А. П. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, заслуженный врач РФ, Саратов.
9. Шапошник И. И. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, главный кардиолог г. Челябинска, Челябинск.
10. Петрова М. М. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ФГБОУ ВО Красноярский ГМУ им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск.
11. Григорьева Н. Ю. — д.м.н., зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород.
12. Фомин И. В. — д.м.н., профессор, директор Института терапии, зав. кафедрой госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород.
13. Орлова Я. А. — д.м.н., профессор, зав. отделом возраст-ассоциированных заболеваний МГУ им. М. В. Ломоносова Медицинский научно-образовательный центр, Москва.
14. Мальчикова С. В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, зав. терапевтическим отделением клиники КГМУ, ФГБОУ ВО Кировский государственный медицинский университет Минздрава России, Киров.
15. Королева Л. Ю. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород.
16. Носов В. П. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, ФГБОУ ВО Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород.
17. Айвазян С. А. — к.м.н., врач кардиохирург ФБУЗ Приволжский окружной медицинский центр КБ№ 1 ФМБА России, Нижний Новгород.
18. Зайратьянц О. В. — профессор, д.м.н, зав. кафедрой ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва.
19. Сеницын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии Факультета Фундаментальной Медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, зав. отделом лучевой диагностики МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова, президент Российского Общества Рентгенологов и Радиологов, Москва.
20. Васюк Ю. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России, Москва.
21. Гендлин Г. Е. — д.м.н., профессор, профессор ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва.
22. Драгунов Д. О. — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва. Зав. ОМО по терапии ГБУ "НИИОЗММ" ДЗМ
23. Соколова А. В. — к.м.н., доцент ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва. Ведущий специалист ОМО по терапии ГБУ "НИИОЗММ" ДЗМ
24. Иртюга О. Б. — к.м.н., доцент ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург.

Члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов член(ы) Рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение A2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог;
2. Врач-терапевт;
3. Врач общей практики (семейный врач);
4. Врач-терапевт участковый;
5. Врач функциональной диагностики.

Методы, используемые для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для оценки качества и силы доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных PubMed, Scopus. Глубина поиска составляла 30 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка качества рекомендаций в соответствии с рейтинговой схемой (таблица П1);
- оценка силы доказательств в соответствии с рейтинговой схемой (таблица П2).

В ходе разработки клинических рекомендаций использованы международные шкалы уровня убедительности рекомендаций и уровня достоверности доказательств (таблицы П1 и П2), а также новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (таблицы П3, П4 и П5), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭККМП Минздрава РФ. Формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, учитывающих доступность медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций.

Таблица П1

Классы показаний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIa	Большинство данных/мнений в пользу эффективности/пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения	Целесообразно применять
IIb	Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Можно применять
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица П2

Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Уровни достоверности доказательств, ЕОК	
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица ПЗ

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов профилактики, лечения и реабилитации
(профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровни достоверности доказательств (УДД) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
1	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица П4

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)
для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода, или нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица П5

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)
для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
(профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

Уровень убедительности рекомендации (УУР) Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности, включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588)	
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество, их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утвержденным клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

1. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012г № 918н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями".

2. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 10 мая 2017г № 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи".

3. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.02.2019 № 103н "Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации" (зарегистрирован 08.05.2019 № 54588).

Дифференциальный диагноз болевого синдрома при остром перикардите и остром ИМ

Характеристики боли	Острый перикардит	Острый инфаркт миокарда
Локализация	Прекардиальная зона	Загрудинная локализация
Иррадиация	В плечи, в надключичную зону, в руки, в лопатку (чаще правую)	В руку (левую), в шею, в челюсти, в плечи (чаще левое)
Начало	Острое, но не внезапное	Характерно внезапное
Характер боли	Постоянная интенсивная боль	Нарастающая боль
Продолжительность	Дни	Часы
Сопутствующие явления	Потливость, слабость, тошнота, рвота, страх смерти, падение АД не характерны	Характерны потливость, слабость, тошнота, рвота, страх смерти, падение АД

Сокращение: АД — артериальное давление.

Изменения на ЭКГ у пациентов с острым перикардитом и острым ИМ

Признак	Острый перикардит	Острый инфаркт миокарда
Изменения сегмента ST	Носят диффузный характер, конкордантны, сочетаются с положительным зубцом Т, сегмент ST возвращается к изолинии в течение нескольких дней	Носят локальный характер, дискордантны, сочетаются с отрицательным зубцом Т, при неосложненном течении сегмент ST возвращается к изолинии в течение нескольких часов
Интервал PQ или PR	Характерна депрессия интервала	Какие-либо изменения не характерны
Зубец Q, комплекс QS	Развитие патологического зубца Q абсолютно не характерно	Характерно быстрое развитие патологического зубца Q
Желудочковые и предсердные нарушения ритма	Не характерны	Характерны

ЭхоКГ дифференциальная диагностика констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии [3]

Признак	Рестриктивная кардиомиопатия	Констриктивный перикардит
Движение межжелудочковой перегородки	без изменения	парадоксальное движение в зависимости от фазы дыхания
Отношение пиковой скорости кровотока в фазы раннего и позднего диастолического наполнения	>1,5	>1,5
Время замедления кровотока раннего диастолического наполнения	<160 мсек	<160 мсек
Изменение трансмитрального кровотока в зависимости от фазы дыхания	отсутствует	обычно присутствует
Допплер-ЭхоКГ печеночных вен	усиление обратного кровотока на вдохе	усиление обратного кровотока на выдохе
Скорость движения септальной части митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения	<8 см/с	≥8 см/с
Скорость движения латеральной части митрального кольца в фазу раннего диастолического наполнения	больше септальной части митрального кольца	меньше септальной части митрального кольца

Также эффективно определять пиковую скорость раннего наполнения желудочков при цветном М-модальном исследовании (>100 см/с при констриктивном перикардите)

Сокращение: ЭхоКГ — эхокардиография.

Дифференциальная диагностика миоперикардита и острого ИМ

Наиболее часто в клинической практике требуется проведение дифференциальной диагностики миоперикардита и острого ИМ [264]. Необходимым условием постановки верного диагноза является тщательный сбор жалоб и анамнеза, позволяющий выявить характерные для миоперикардита особенности (например, связь с перенесенной инфекцией, лихорадка). ЭхоКГ также позволяет выявить характерные для миоперикардита изменения, такие как изменение листков перикарда и гиперэхогенные очаги в миокарде [45]. Проведение коронароангиографии и МРТ сердца также зачастую являются необходимыми для дифференциальной диагностики с ИМ.

Электрокардиографические изменения при ИМ и миоперикардите

Признак	Инфаркт миокарда	Миоперикардит
Морфология ST	Выгнутый подъем ST Подъем ST может превышать 5 мм	Вогнутый подъем ST Подъем ST как правило <5 мм
Отведения	Подъем ST в смежных отведениях, соответствующих зоне кровоснабжения артерии	Диффузный подъем ST
Реципрокные изменения	Характерны	Нехарактерны, за исключением отведений aVR и V ₁
Зубцы Q	Наблюдаются в ходе развития трансмурального инфаркта миокарда	Не наблюдаются
Сегмент PR	Не изменен	Подъем сегмента PR в отведении aVR и депрессия в других отведениях

Диагностика констриктивного перикардита [1, 3]

Клинические проявления	Признаки выраженного хронического системного венозного застоя, обусловленного низким минутным объемом сердца: набухание яремных вен, артериальная гипотония с низким пульсовым давлением, увеличение объема брюшной полости, периферические отеки и мышечная слабость
ЭКГ	Результаты либо нормальные, либо отмечаются снижение амплитуды комплекса QRS, генерализованная инверсия (или уплощение) зубца T, изменение электрической активности левого предсердия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушение внутрижелудочковой проводимости, в редких случаях псевдоинфарктные изменения
Рентгенография органов грудной клетки	Кальцификация перикарда, плевральный выпот
ЭхоКГ (в М-режиме и двухмерная)	Утолщение перикарда ≥3 мм и его кальцификация, а также не прямые признаки констрикции: увеличение предсердий при нормальной конфигурации желудочков и сохраненной систолической функции; раннее парадоксальное движение межжелудочковой перегородки (признак "диастолического западения и плато"); уплощение волн задней стенки левого желудочка; отсутствие увеличения размеров левого желудочка после фазы раннего быстрого наполнения; нижняя полая вена и печеночные вены расширены и их размеры мало изменяются в зависимости от фаз дыхательного цикла
ЭхоКГ (в доплеровском режиме)	Ограничение наполнения желудочков; при оценке кровотока через атриовентрикулярные клапаны различия в уровне наполнения на вдохе и выдохе превышают 25%
Чреспищеводная ЭхоКГ	Измерение толщины перикарда
КТ и/или МРТ сердца	Утолщение и/или кальцификация перикарда ≥4 мм, цилиндрическая конфигурация одного или обоих желудочков, сужение одной или обеих атриовентрикулярных борозд, признаки застоя в полых венах, увеличение одного или обоих предсердий
Катетеризация сердца	Признак "диастолического западения и плато" на кривой давления в правом и/или левом желудочках; выравнивание конечно-диастолического давления в желудочках в диапазоне ≥5 мм рт.ст.
Ангиография правого и/или левого желудочков	Уменьшение размеров желудочков, увеличение размеров предсердий; во время диастолы после фазы раннего быстрого наполнения отсутствует дальнейшее увеличение размеров желудочков (признак "диастолического западения и плато")
Ангиография коронарных артерий	Показана всем больным старше 35 лет, а также в любом возрасте при наличии в анамнезе указаний на облучение области средостения

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Инструментальная дифференциальная диагностика констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии [3]

Исследования	Констриктивный перикардит	Рестриктивная кардиомиопатия
ЭКГ	— низкий вольтаж зубцов — отсутствуют специфические изменения сегмента ST и зубца T — фибрилляция предсердий	— низкий вольтаж зубцов — возможно расширение комплекса QRS — отклонение электрической оси влево — фибрилляция предсердий
Рентгенография органов грудной клетки	кальцификация перикарда (в 1/3 случаев)	отсутствует кальцификация перикарда
ЭхоКГ	— парадоксальное движение межжелудочковой перегородки — утолщение перикардиальных листов и кальцификация — увеличение пиковой скорости потока крови через трикуспидальный клапан на $\geq 50\%$ и его уменьшение через митральный на $\geq 30\%$ на вдохе — нормальная или увеличенная скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения по данным М-модульного цветного доплеровского исследования — скорость септального отдела митрального кольца > 8 см/с по данным доплер-ЭхоКГ	— небольшой левый желудочек и дилатированные предсердия — возможно утолщение стенки предсердий — отношение пиковой скорости кровотока в фазы раннего и позднего диастолического наполнения > 2 — отсутствуют изменения скорости трансмитрального кровотока на вдохе — скорость септального отдела митрального кольца < 8 см/с по данным доплер-ЭхоКГ
Катетеризация сердца	быстрое наполнение желудочка, характеризующееся скачкообразным подъемом давления в нем, сменяется горизонтальной изолинией — "диастолическое заполнение и плато" ("квадратный корень")	систолическое давление в правом желудочке > 50 мм рт.ст., также диастолическое давление левого желудочка в покое или при нагрузке больше, чем в правом желудочке на 5 мм рт.ст. или более
КТ/МРТ сердца	— утолщение перикардиальных листов > 4 мм — кальцификация перикарда	— отсутствует утолщение перикардиальных листов

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Дифференциальная диагностика различных этиологических вариантов перикардиального выпота [1]

Этиология	Тесты крови	Визуализация	Перикардиальный выпот	Другое
Подозрение на туберкулез	Тест выделения интерферона-гамма (т.е. Quantiferon, ELISpot и др.)	КТ органов грудной клетки	1. Кислая окраска на бациллы, культура микобактерий 2. ПЦР для генома Аденозин дезаминаза > 40 мг/л, нестимулированный интерферон-гамма	1. Посев и ПЦР мокроты и других жидкостей 2. Рассмотреть биопсию перикарда
Подозрение на неопластический процесс	Маркеры опухолей неспецифичны или нечувствительны (CA 125 часто повышен в крови при отсутствии опухоли, когда есть серозные выпоты)	КТ органов грудной клетки и живота, рассмотреть позитронно-эмиссионную томографию для верификации первичного очага	1. Цитология 2. Маркеры опухолей (РЭА > 5 нг/мл или CYFRA 21-1 > 100 нг/мл)	Рассмотреть биопсию перикарда
Подозрение на вирусный перикардит	1. Поиск генома ПЦР лучше серологии для большинства вирусов 2. Рассмотреть серологию HCV и ВИЧ		Поиск генома ПЦР специфических агентов (энтеровирусов, аденовирусов, парвовируса B19, вируса герпеса 6-го типа, Эпштейна-Барр)	Консультация врача-инфекциониста, если тесты положительные
Подозрение на бактериальный перикардит	1. Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность до назначения антибиотиков, если возможно 2. Определение суммарных антител к коксиелле Бернета (<i>Coxiella burnetii</i>) в крови, если подозрение на Ку-лихорадку 3. Определение суммарных антител к возбудителям иксодовых клещевых боррелиозов группы <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i> в крови, если болезнь Лайма	КТ органов грудной клетки	1. Микробиологическое (культуральное) исследование крови на стерильность 2. Исследование уровня глюкозы в крови	Рассмотреть биопсию перикарда

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КТ — компьютерная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, РЭА — раково-эмбриональный антиген.

**Признаки выпота в плевральную полость
по данным инструментальных методов исследования**

Метод	ЭхоКГ	КТ грудной клетки	МРТ грудной клетки
Выпот в полость перикарда	1. Накопление жидкости в сумке перикарда и/или синусах. 2. Эхопрозрачное пространство в перикарде во время всего сердечного цикла. 3. Распространенная жидкость. 4. Полуколичественная оценка тяжести выпота.	1. Накопление жидкости в сумке перикарда и/или синусах. 2. Толщина перикарда >4 мм, рассматриваемая как патологическое количество жидкости, позволяет запечатлеть фокальный выпот и точно определить количество жидкости. 3. Природа жидкости определяется по плотности в единицах Хоунсфелда (НУ): • простой выпот — 0-20 НУ; • белковый/геморрагический — >20 НУ; • при очень высоких НУ возможно попадание контраста в перикард (например, при диссекции аорты); • при хилоперикарде отрицательные значения НУ; • пневмоперикардиум — листки перикарда нормальной толщины. 4. КТ сердца может быть частью развернутого обследования, включая грудную клетку и живот.	1. Накопление жидкости в сумке перикарда и/или синусах. 2. Толщина перикарда >4 мм, рассматриваемая как патологическое количество жидкости — позволяет запечатлеть фокальный выпот и точно оценить количество жидкости. 3. Комбинирование последовательностей с разным "взвешиванием" дает информацию о природе выпота. 4. Позволяет оценить остальные части сердца; • характеристика миокарда (отек, инфаркт, воспаление, фиброз); • функция миокарда/клапанов; • паттерны втекания. 5. Может быть связано с тампонадой.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭхоКГ — эхокардиография.

**Основные параметры для определения
при исследовании перикардального выпота**

Метод	Анализ
Общая биохимия	Уровень белка >30 г/л, отношение белка выпот/сыворотка >0,5, ЛДГ >200 МЕ/л, отношение выпот/сыворотка >0,6, клетки крови
Цитология	Цитология (качество исследования выше, если больше количество жидкости, она центрифугирована и анализ выполнен быстро)
Полимеразная цепная реакция	На туберкулез
Микробиология	Культура микобактерий, аэробные и анаэробные культуры
Вирусологическое исследование	По показаниям, специфические тесты

Сокращение: ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

ЭхоКГ при перикардите

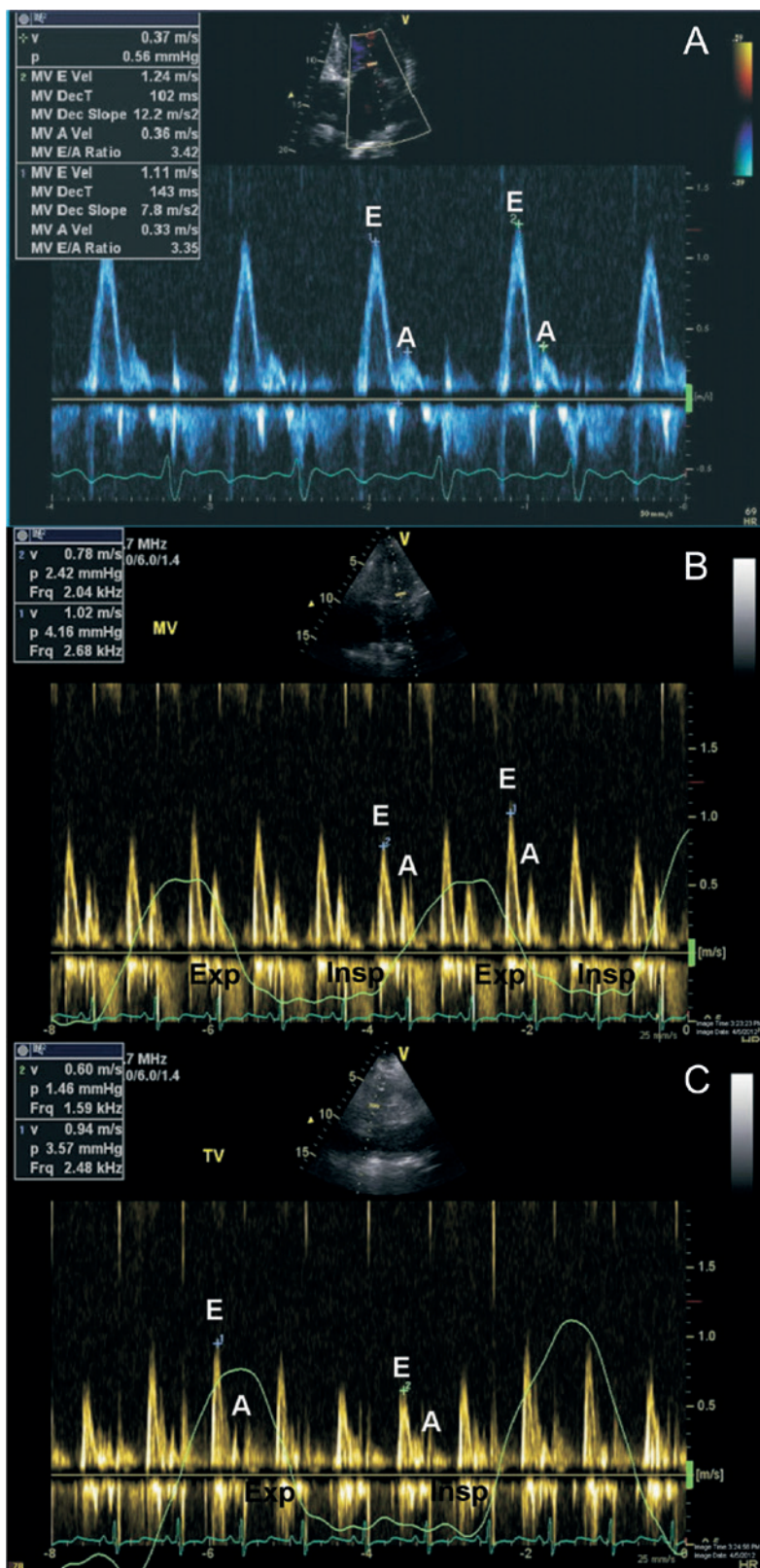


Рис. 2. Оценка доплеровского спектра при констриктивном перикардите. Наблюдается классический рестриктивный характер трансмитрального кровотока (А). Вариабельность трансмитрального кровотока в зависимости от фаз дыхания со снижением пика Е при первом после вдоха сокращении сердца (В). Вариабельность транстрикуспидального кровотока в зависимости от фаз дыхания с увеличением амплитуды пика Е при первом после выдоха сокращении сердца (С). Адаптировано по Xu B, Harb SC, Klein AL.

Сокращения: Exp — выдох, Insp — вдох, MV — трансмитральный кровоток, TV — транстрикуспидальный кровоток.

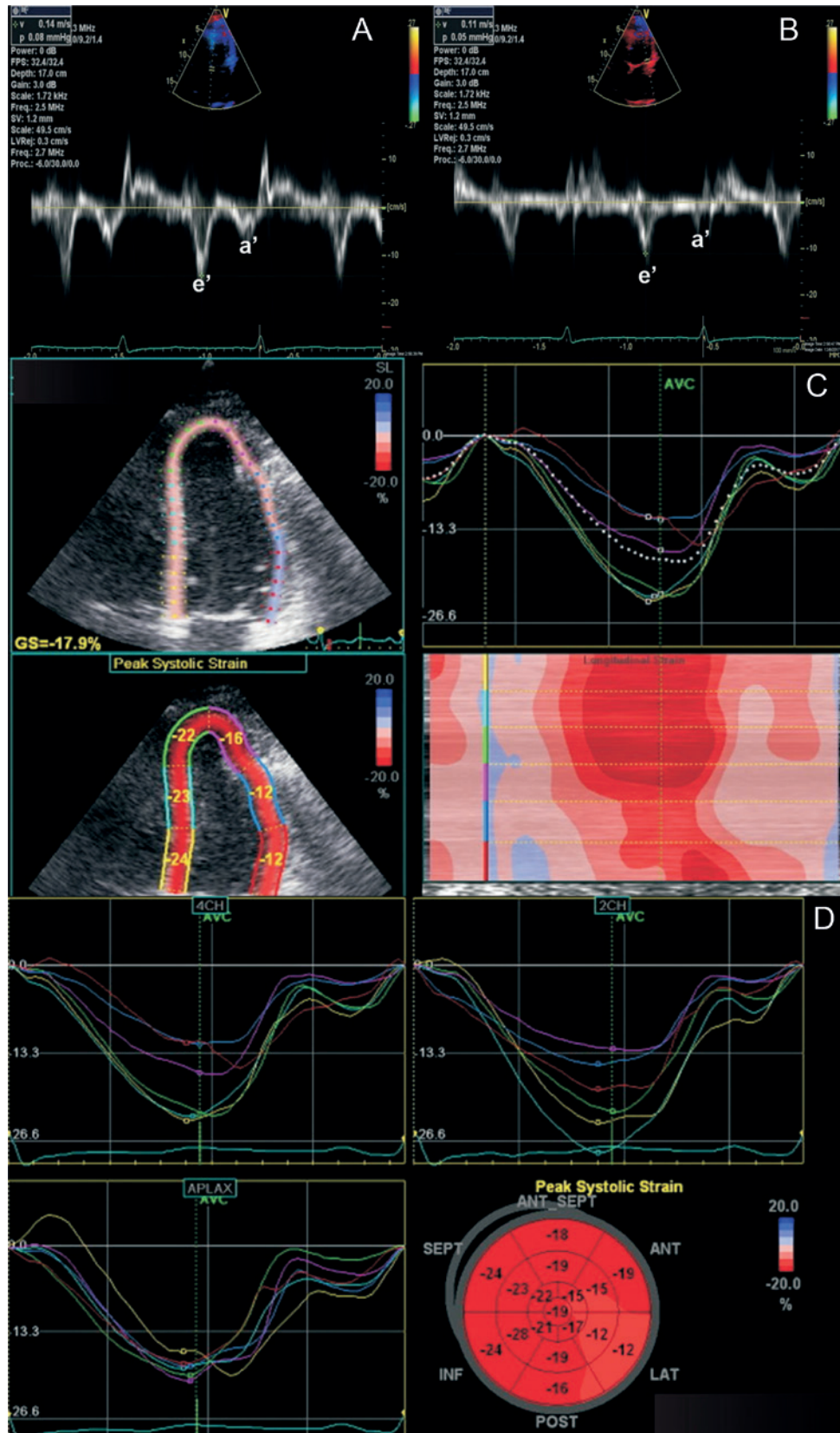


Рис. 3. Феномен "annulus reversus", выявляемый при тканевой доплерографии, свидетельствует о выраженной констрикции. При этом ранняя диастолическая скорость движения медиальной части митрального кольца (14 см/с; **A**) выше, чем ранняя диастолическая скорость движения латеральной части митрального кольца (11 см/с; **B**). При анализе деформации ЛЖ с помощью технологии "speckle tracking" в двумерном режиме (**C** и **D**) пиковая систолическая деформация базальных и средних передне-боковых сегментов стенки ЛЖ снижена, в то время как в других сегментах ЛЖ она остается нормальной. Адаптировано по Хи В, Harb SC, Klein AL.

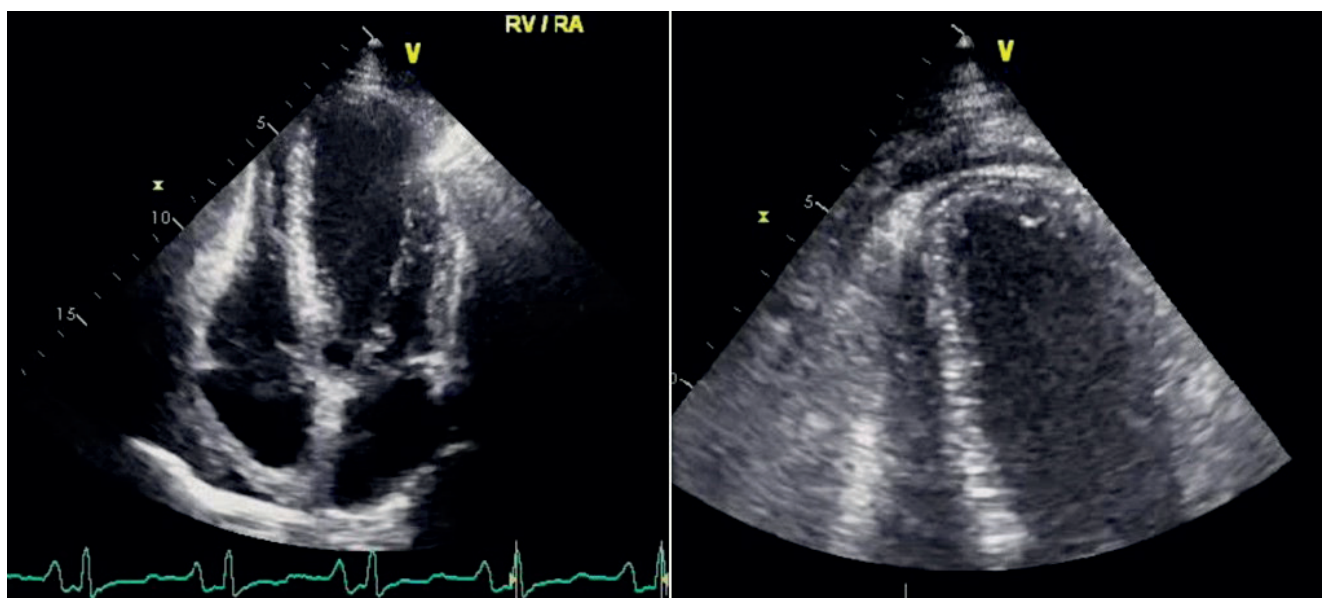


Рис. 4. Утолщение перикарда >3 мм при трансторакальной ЭхоКГ.

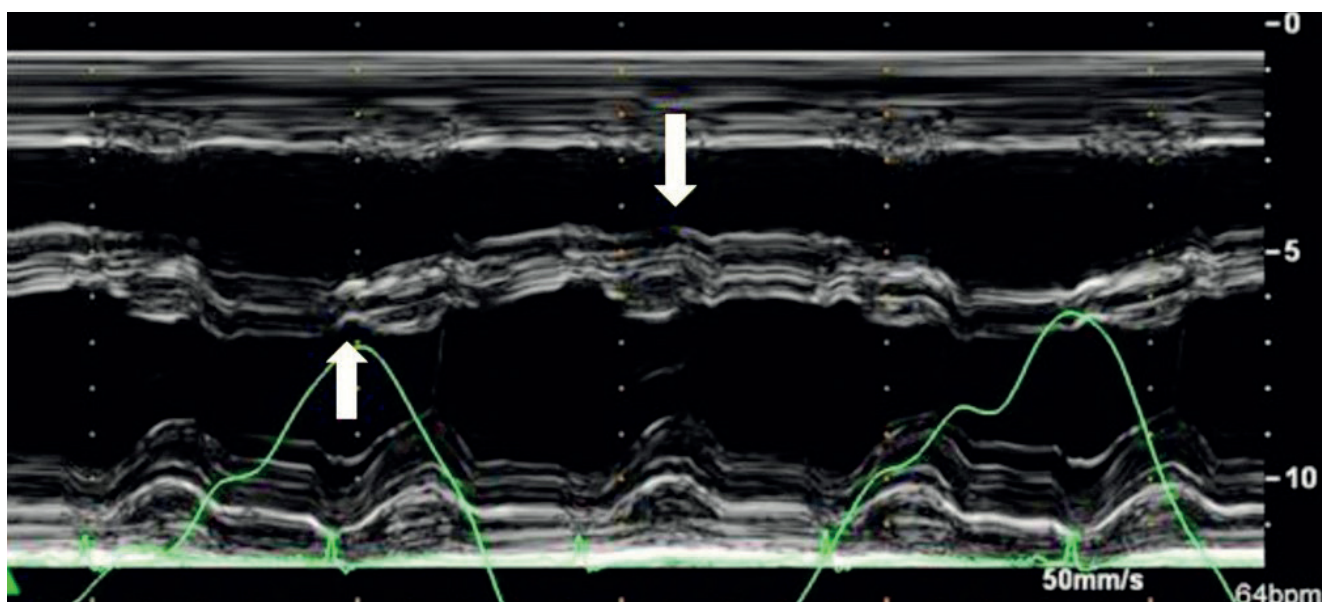


Рис. 5. Смещение МЖП в сторону ЛЖ на вдохе (стрелка вверх), в сторону ПЖ на выдохе (стрелка вниз).

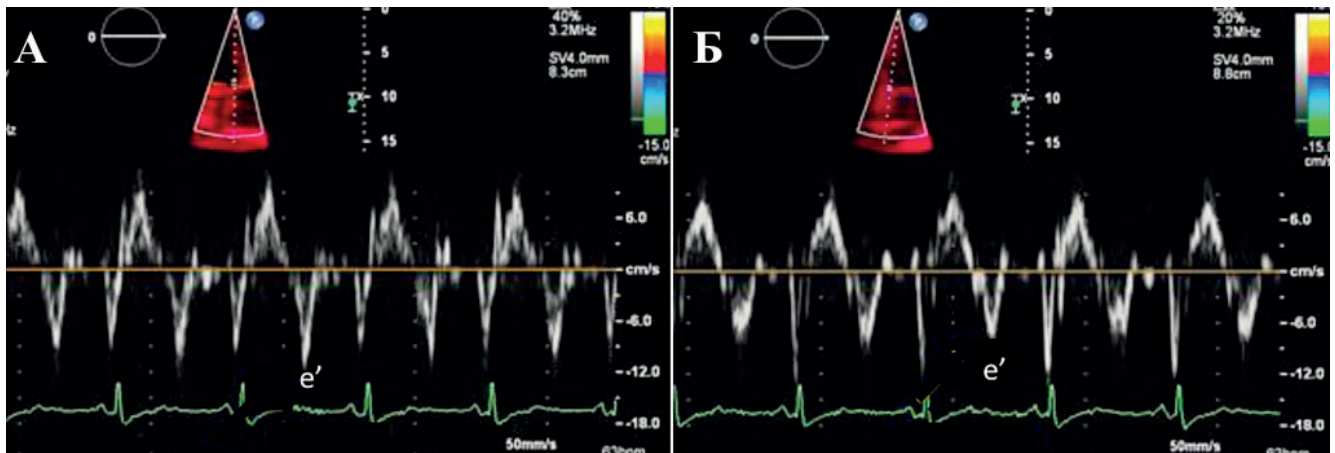


Рис. 6. Допплеровская визуализация тканей: средняя скорость (e') септальной части митрального кольца 12 см/с (А), латеральной части — 8 см/с (Б).

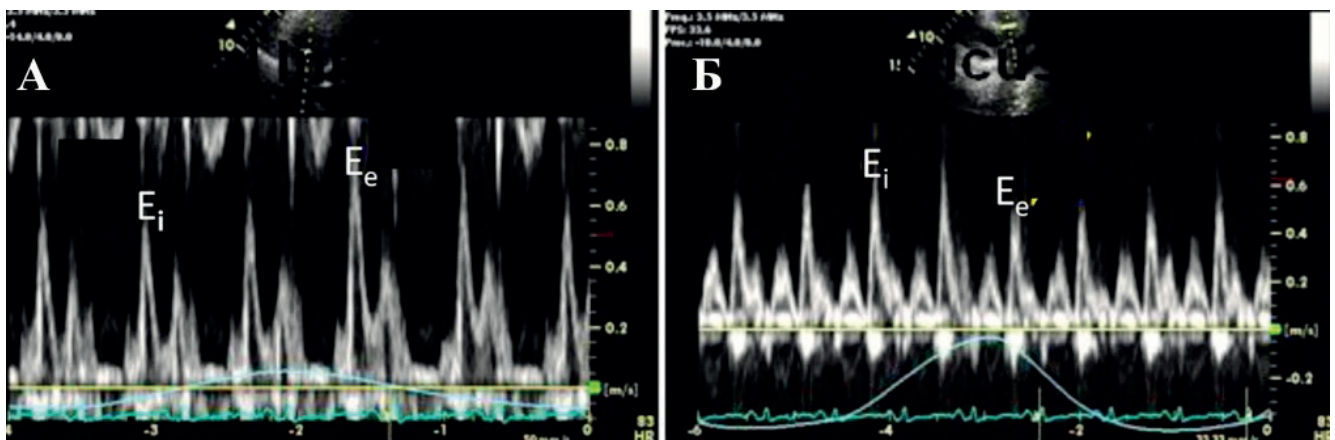


Рис. 7. Импульсно-волновая доплер-ЭхоКГ: изменение трансмитрального (А) и транстрикуспидального (Б) кровотока в зависимости от фазы дыхания (объяснение в тексте).

Сокращения: Ei — скорость кровотока на вдохе, Ee — скорость кровотока на выдохе.

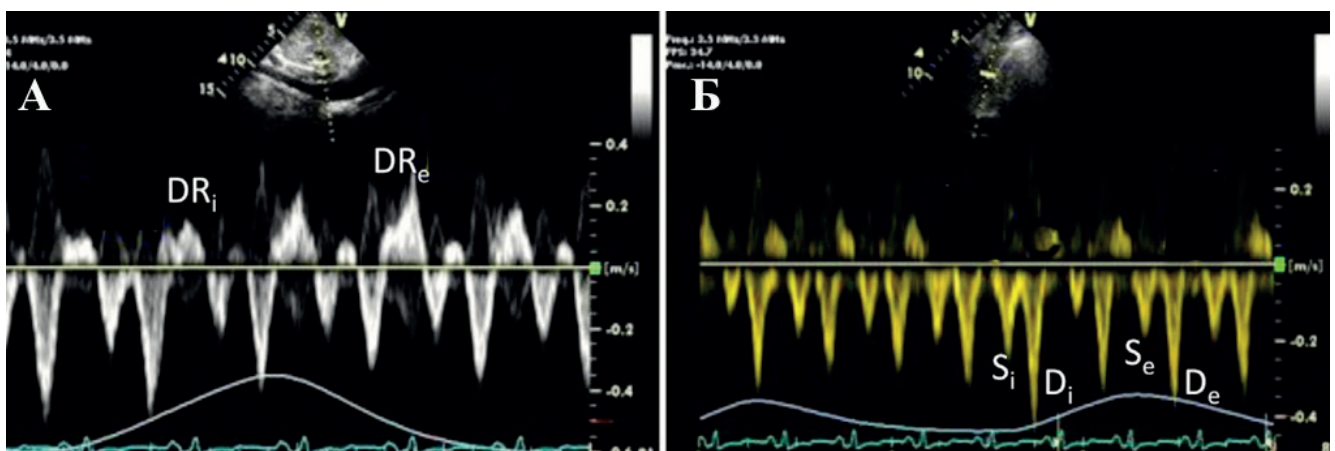


Рис. 8. Периферический кровоток при констриктивном перикардите в печеночной вене (А) и в верхней полой вене (Б).

Сокращения: DRi/DRe — диастолический обратный кровоток на вдохе/выдохе, Si/Di — систолический/диастолический кровоток на вдохе, Se/De — систолический/диастолический кровоток на выдохе.

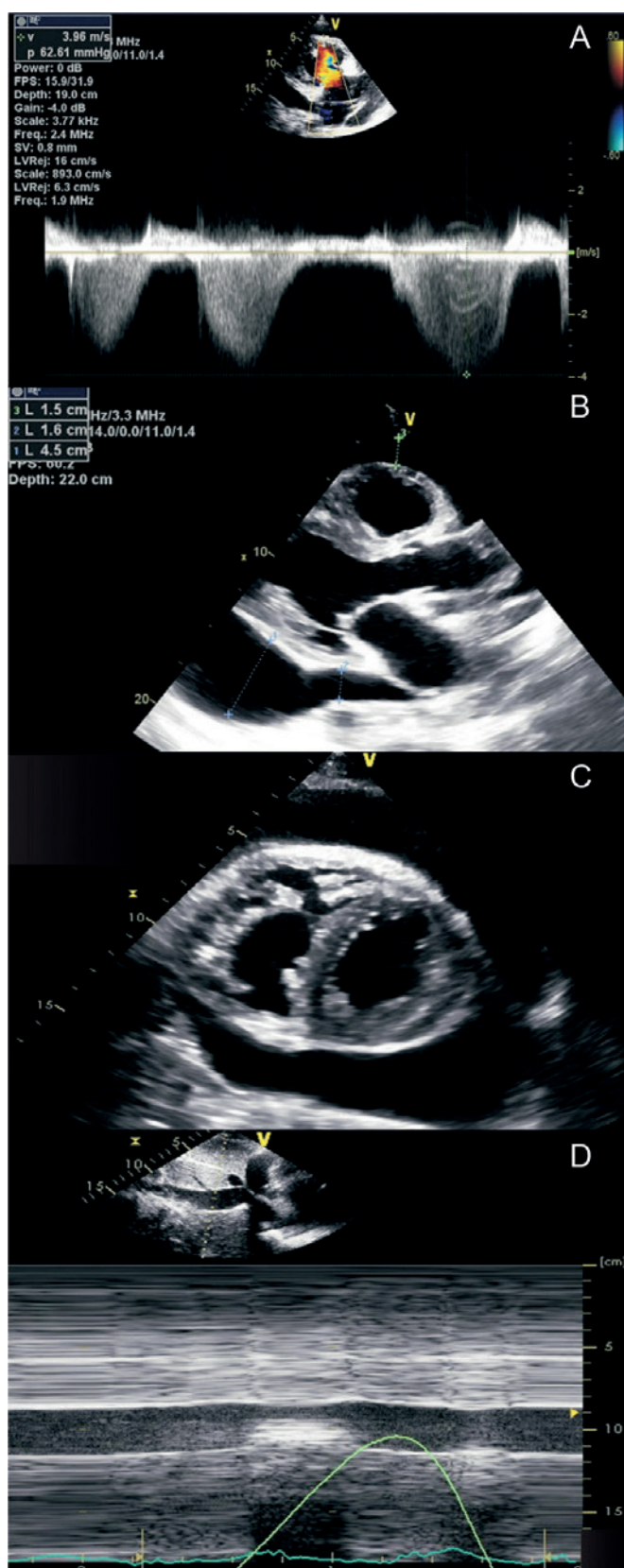


Рис. 9. ЭхоКГ оценка выпота в перикарде при легочной гипертензии. Признаком легочной гипертензии является значительное повышение систолического давления в ПЖ (А). При трансторакальном ЭхоКГ исследовании в парастеральной позиции по длинной оси (В) и в парастеральной позиции по короткой оси (С) визуализируется значительный перикардиальный выпот. Однако при наличии правожелудочковой гипертрофии и легочной гипертензии ЭхоКГ особенности тампонады, такие как значительное сжатие камер (В и С), отсутствуют. Нижняя полая вена также не расширена и спадается более чем на 50% при форсированном вдохе, что предполагает нормальное давление в ПП (D).

Лучевые методы исследования при перикарде

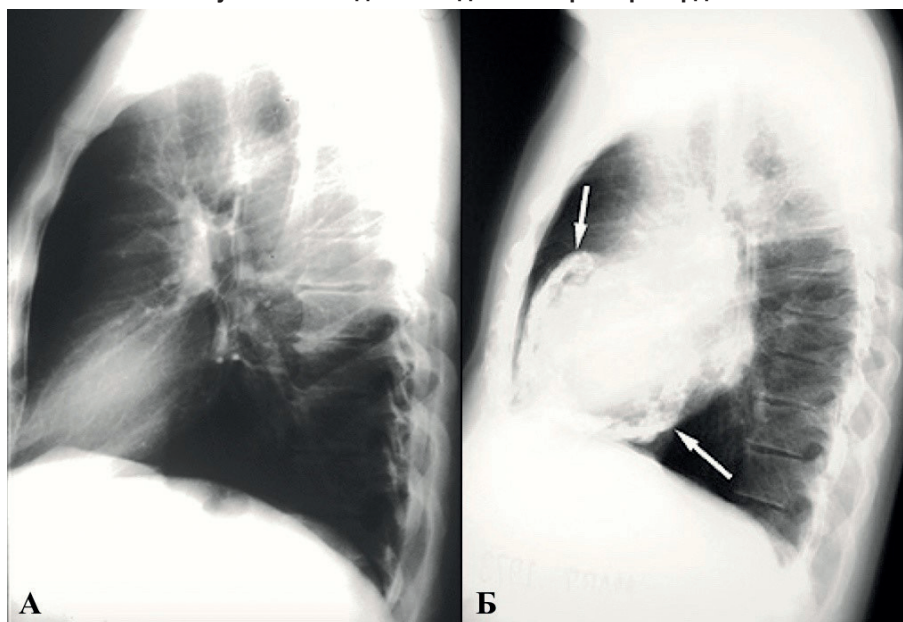


Рис. 10. В боковой проекции: тень сердца без патологического процесса (А) и обызвествленный перикард при констриктивном перикардите (Б).

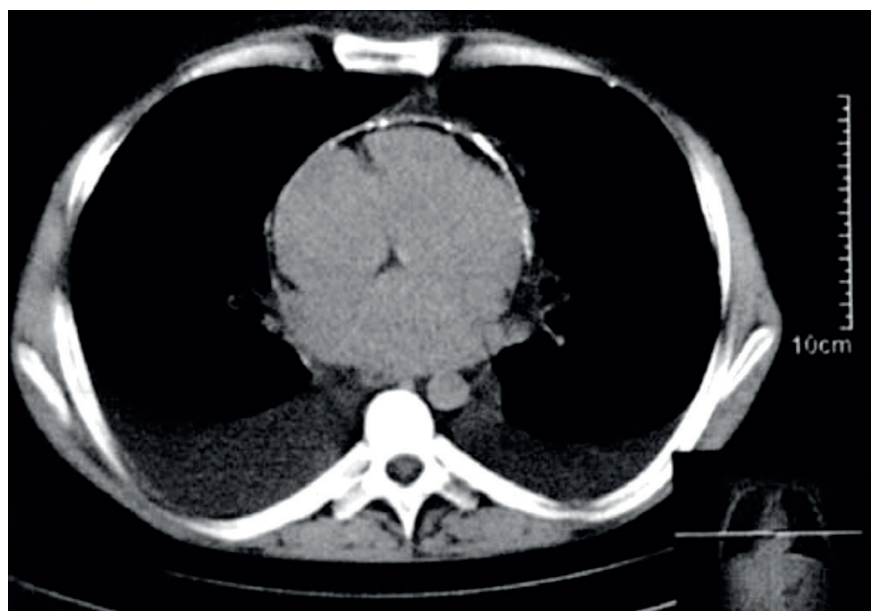


Рис. 11. Обызвествление перикарда по всему периметру сердца.

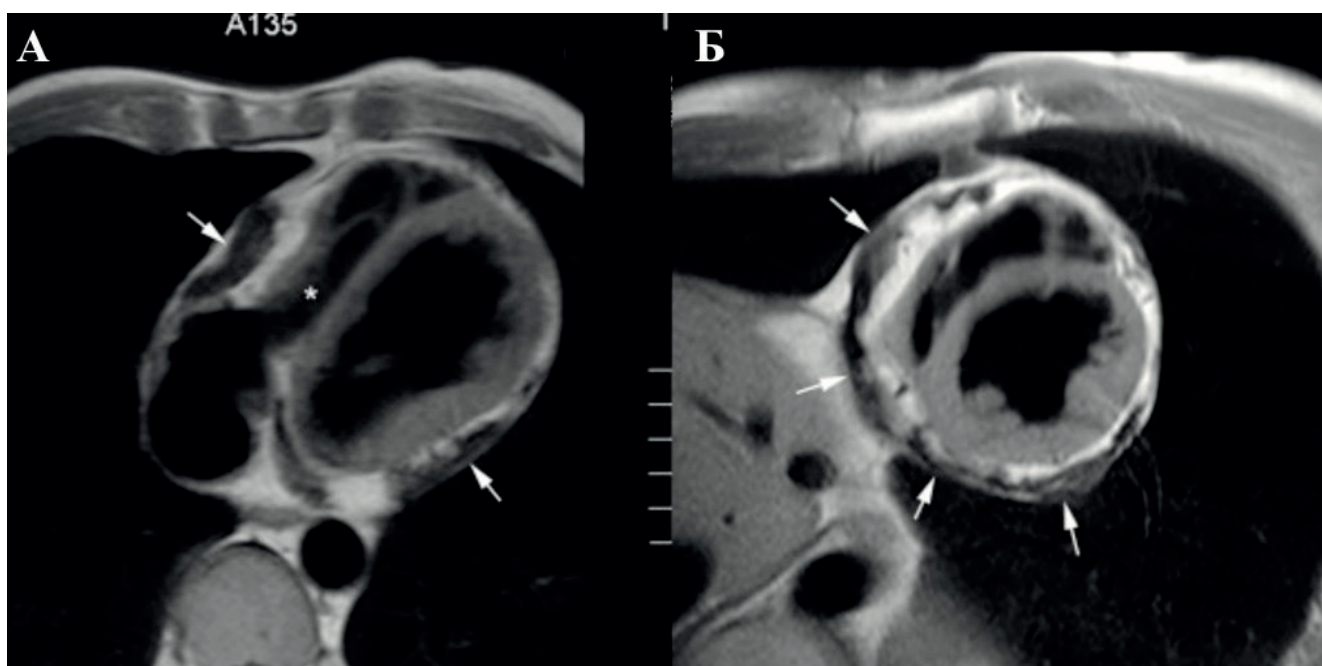


Рис. 12. Утолщение листов перикарда (стрелки) при констриктивном перикардите, больше выраженное в латерально-базальной и нижней частях ПЖ и ЛЖ на T1-взвешенной спин-эхо МРТ в осевой (А) и короткой осевой проекции изображения (Б). Утолщенные участки имеют неправильную форму. Звездочкой отмечено сдавление смежных полостей справа.

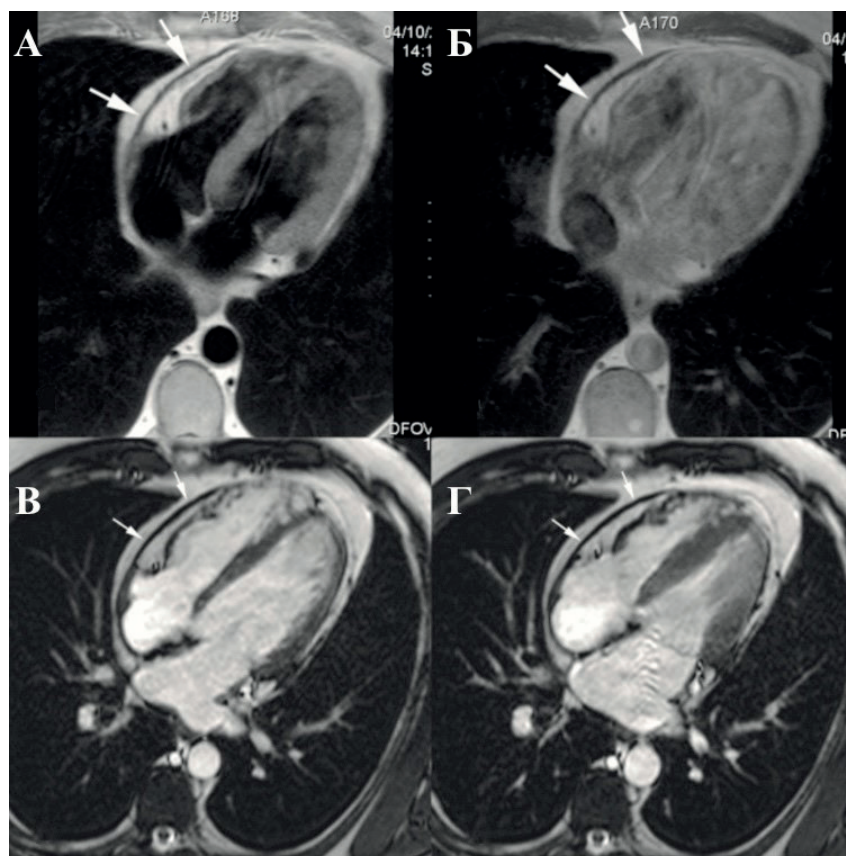


Рис. 13. Констриктивный перикардит с кальцификацией в осевой проекции на T1-взвешенном спин-эхо МРТ до (А) и после (Б) введения гадолиния, кино-МРТ в конце диастолы (В) и в конце систолы (Г). Малоинтенсивный сигнал от утолщенных листов перикарда (стрелки). Отсутствует усиление сигнала после введение гадолиния (Б). На кино-МРТ утолщенный перикард имеет жесткую, неподвижную структуру, в то время как миокард сохранил свою подвижность (В, Г).

ЭКГ при перикардите

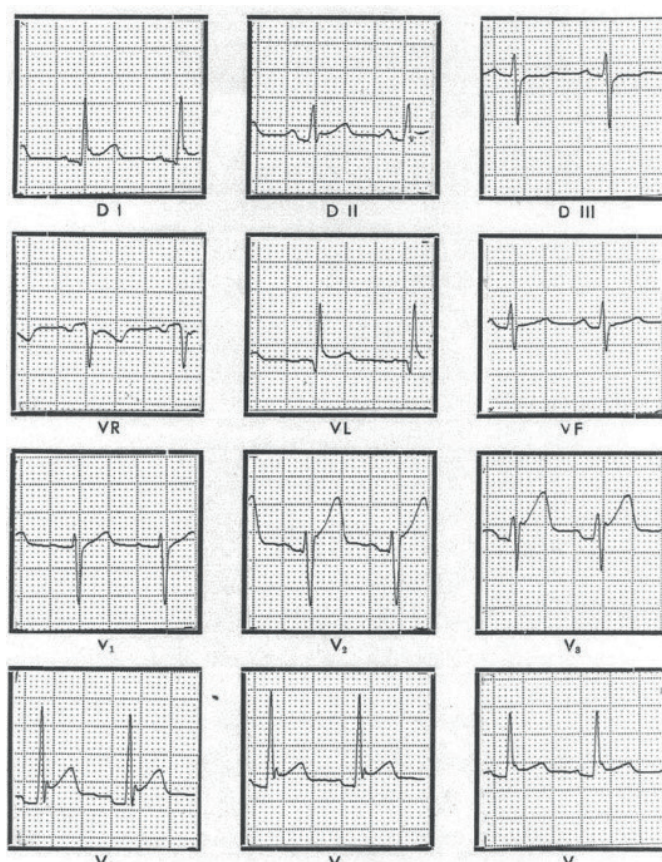


Рис. 14. ЭКГ больного острым перикардитом.

Дозировки и схемы снижения доз препаратов для лечения острого перикардита [1, 6]

Препарат	Стартовая дозировка	Продолжительность приема препарата	Снижение дозы
#АСК**	750-1000 мг каждые 8 ч	1-2 нед. Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ	Снижать дозу по 250-500 мг каждые 1-2 нед.
#Ибупрофен**	600 мг каждые 8 ч	1-2 нед. Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ	Снижать дозу по 200-400 мг каждые 1-2 нед.
#Безвременника осеннего семян экстракт (источник алкалоида Колхицина) добавляется к #АСК** или #ибупрофену** для улучшения ответа на терапию и предотвращения рецидива	0,5 мг 1 раз/сут. (масса <70 кг) или 2 раза/сут. (>70 кг)	3 мес. Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ	Снижать дозу по 0,5 мг через день при весе пациента <70 кг или перейти на прием 0,5 мг 1 раз/сут. при весе пациента >70 кг
#Азатиоприн**	1,5-3 мг/кг/сут.	Если в течение 3 мес. клинический эффект не достигнут, то азатиоприн следует отменить. Длительность определяется симптоматикой и уровнем СРБ	Поддерживающая доза может колебаться от менее чем 1 мг/кг/сут. до 3 мг/кг/сут. и определяется заболеванием, индивидуальным ответом пациента и гематологической переносимостью

Сокращение: АСК — ацетилсалициловая кислота, СРБ — С-реактивный белок.

Дозировки и схемы снижения доз препаратов для лечения рецидивирующего перикардита [1, 6, 148]

Препарат	Стартовые дозы	Длительность терапии	Темпы снижения	Класс рекомендаций
#Ацетилсалициловая кислота**	1,5-4,0 г/сут.	недели/месяцы	Каждые 1-2 нед. по 250-500 мг	IA УУР А УДД 1
#Ибупрофен**	1200-2400 мг/сут.	недели/месяцы	Каждые 1-2 нед. по 200-400 мг	IA УУР А УДД 1
#Индометацин	75-150 мг/сут.	недели/месяцы	Каждые 1-2 нед. по 25 мг	IA УУР А УДД 1
#Безвременника осеннего семян экстракт	0,5 мг (<70 кг) или 0,5 мг × 2 раза (≥70 кг)	не менее 6 мес.	Необязательно, но возможно 0,5 мг ч/день (<70 кг) или 0,5 мг один раз (≥70 кг) в последние недели	IA УУР А УДД 1

Темпы снижения дозы ГКС при рецидивирующем перикардите

Исходная доза	Темпы снижения
>25 мг/сут.	5 мг в течение 1-2 нед.
15-25 мг/сут.	2,5 мг в течение 2-4 нед.
<15 мг/сут.	1,25-2,5 мг в течение 2-6 нед.

Альтернативная терапия рецидивирующего и хронического перикардита [4]

Препарат	Дозы
#Азатиоприн**	Постепенное увеличение с 1 мг/кг/сут. веса до 2-3 мг/кг/сут. на несколько мес.
#Иммуноглобулин человека нормальный** (иммуноглобулин G) для в/в	400-500 мг в/в в день в течение 5 дней
#Анакинра**	С 1-2 мг/кг/сут. до 100 мг/сут. в течение нескольких мес.

Лечение констриктивного перикардита (адаптировано из Imazio M, et al. [87])

Перикардит	Лечение
Преходящий констриктивный	противовоспалительная терапия в течение 2-3 мес.
Экссудативно-констриктивный	— проведение перикардиоцентеза после консервативного лечения — хирургическое лечение при отсутствии эффекта
Констриктивный	— перикардэктомия — симптоматическая терапия

Режим дозирования при введении в перикардialный дренаж

Название препарата	Режим дозирования для введения в перикардialный дренаж	Источник
#Доксициклин**	500-1000 мг развести в 10-20 мл натрия хлорида**	Maher EA, et al. [267]
#Цисплатин**	10 мг развести в 10-20 мл натрия хлорида**, вводить ежедневно. Курсовая доза 50 мг	Darocha S, et al. [255]
#Тиотепа	15 мг препарата + 30 мг #гидрокортизона** вводить в 1-3-5-й день после дренирования	Martinoni A, et al. [266]
#Митомицин**	8 мг развести в 10 мл натрия хлорида**	Lee LN, et al. [265]
#Блеомицин**	10 мг развести в 20 мл натрия хлорида**, болюсно вводить в течение 5 минут	Numico G, et al. [253]
#Карбоплатин**	150 мг развести в 20 мл натрия хлорида	Kotake M, et al. [231]

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

Этапность в диагностике острого перикардита

Первый этап. При подозрении на острый перикардит проводятся: физикальное обследование, аускультация (шум трения перикарда, равномерное ослабление первого и второго тонов), измерение АД (снижение систолического АД на вдохе), пальпация верхушечного толчка (исчезновение при тампонаде):

- ЭКГ;
- рентгенография органов грудной клетки;
- ЭхоКГ (расчет объема жидкости);
- общий (клинический) анализ крови и биохимический анализ крови общетерапевтический (количество лейкоцитов, СОЭ, СРБ, фибриноген, уровень креатинина и т.д.).

При сборе анамнеза обязательно уточняется, осуществлялся ли прием прокаинамида**, изониазида** и противоопухолевых препаратов. В ходе наблюдения за пациентом анализируется динамика стихания клинических симптомов. Для острого перикардита (вирусной этиологии, идиопатического) характерно стихание процесса в ближайшую неделю. В ходе сбора анамнеза и обследования выясняется наличие базового заболевания (наблюдение у врача-эндокринолога, врача-онколога).

На первом этапе диагностического поиска проведение вирусологического исследования нецелесообразно.

В рамках первого этапа диагностического поиска при обнаружении лимфаденопатии целесообразно проведение биопсии лимфатического узла, при обнаружении инфильтрата в легких — бронхоскопии и КТ легких, а также ПЦР (поиск МБТ).

В 90% случаев объем вмешательств первого этапа бывает достаточным для постановки диагноза и выбора стратегии лечения.

Второй этап диагностического поиска. Осуществляется только при наличии показаний к перикардиоцентезу, имеет жесткие показания и не должен выполняться рутинно. Эта процедура необходима для подтверждения туберкулезной, гнойной или онкологической природы экссудата.

Показания к проведению пункции перикарда

Абсолютные показания для проведения пункции перикарда
Тампонада сердца (толщина эхонегативного пространства на ЭхоКГ в диастолу не менее 20 мм)
Показания для проведения пункции перикарда с диагностической целью при:
1) подозрении на туберкулез и гнойный экссудат с целью взятия жидкости для исследования (толщина эхонегативного пространства на ЭхоКГ в диастолу 10-20 мм или более)
2) высокой вероятности онкологического процесса
В ситуациях, когда объем экссудата мал (толщина эхонегативного пространства на ЭхоКГ <10 мм), проведение диагностической пункции и забор биоптатов — проведение процедуры рекомендовано в специализированных центрах

Сокращение: ЭхоКГ — эхокардиография.

Таким образом, во всех ситуациях, когда объем жидкости мал (сепарация листков перикарда <10 мм), процедура пункции перикарда не является процедурой первого выбора, и, если лечащий врач или консилиум настаивает на ней, должна выполняться в специализированном учреждении. В ходе перикардиоцентеза осуществляют взятие жидкости для последующего анализа. Оптимальный объем исследования жидкости из полости перикарда включает в себя следующие определения: уровня гематокрита (во всех случаях геморрагической жидкости), определение относительной плотности жидкости (>1,015), уровня белка (>3 г/дл), соотношения свободной жидкости к плазме (>0,5), лактатдегидрогеназа (>200 ед/л), уровня глюкозы — что позволяет диагностировать экссудат, но не уточнить диагноз; проведение цитологического анализа (поиск атипичных клеток); посев с целью выделения аэробной и анаэробной флоры, параллельный посев перикардиальной жидкости и трех проб крови на аэробные и анаэробные бактерии при подозрении на гнойный перикардит; молекулярно-биологическое исследование перикардиальной жидкости на МБТ (*Mycobacterium tuberculosis complex*), ПЦР для определения кардиотропных вирусов. Определение уровня онкомаркеров: исследование уровня ракового эмбрионального антигена в крови (CEA); исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови (AFP), углеводородные антигены; исследование уровня антигена аденогенных раков CA 125 в крови; исследование уровня антигена аденогенных раков CA 72-4 в крови; исследование уровня опухолеассоциированного маркера CA 15-3 в крови; исследование уровня антигена аденогенных раков CA 19-9 в крови; исследование фактора некроза опухоли в сыворотке крови (CD 30); CD 25 — при подозрении на онкоперикардит.

Противопоказания к проведению перикардиоцентеза: объем жидкости мал или прогрессивно уменьшается на фоне противовоспалительной терапии, диагноз может быть установлен любым другим методом без

использования перикардиоцентеза, неконтролируемая коагулопатия, продолжающаяся терапия антикоагулянтами (АТХ — антитромботические средства), уровень тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$, наличие расслаивающейся аорты (грудной отдел).

При значительных объемах жидкости не рекомендуется эвакуация >1 литра жидкости сразу, т.к. это может привести к острой дилатации ПЖ.

В ряде случаев при высокой скорости набора экссудата в полости перикарда после первой пункции целесообразно установить катетер. По катетеру необходимо осуществлять эвакуацию жидкости каждые 4-6 ч. Катетер необходимо оставить до тех пор, пока объем эвакуируемой жидкости не уменьшится до 25 мл/сут.

Третий этап диагностического поиска при остром перикардите (биопсия перикарда). Биопсия перикарда проводится только в ходе перикардоскопии, т.е. пациент должен находиться в специализированном хирургическом стационаре. Перикардоскопия и биопсия перикарда должны относиться к эксклюзивным процедурам и их следует рассматривать только в единичных случаях на третьем этапе диагностики.

Предикторы негативного прогноза. Первичный осмотр пациента с острым перикардитом должен завершиться прогностической оценкой течения болезни — определением высокого, умеренного и низкого риска негативного прогноза.

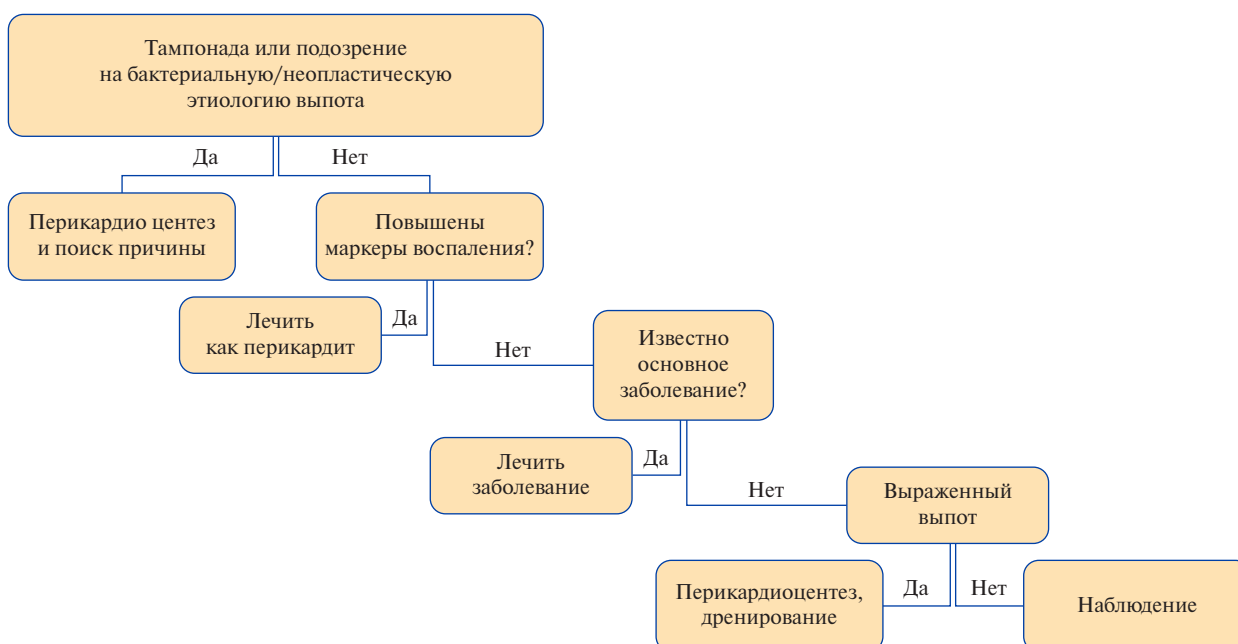
К большим предикторам высокого риска негативного прогноза относят следующие симптомы: лихорадка $>38^\circ\text{C}$, подострое начало заболевания, выраженный выпот в полость перикарда, тампонаду сердца, отсутствие клинически значимого ответа на терапию #АСК** или НПВП в течение 1 нед. терапии [11, 62, 64, 147]. К малым предикторам высокого риска негативного прогноза относят: развившийся миоперикардит, прием иммуносупрессивной терапии, травму грудной клетки, прием пероральных антикоагулянтов (антитромботические средства). Достаточно хотя бы одного предиктора негативного прогноза для верификации высокого риска.

К умеренному риску негативного прогноза течения острого перикардита относят клинические случаи, когда нет предикторов негативного прогноза, но терапия НПВП в течение недели не привела к значимому клиническому улучшению.

К низкому риску негативного прогноза течения острого перикардита относят клинические случаи, когда нет предикторов негативного прогноза, а терапия НПВП в течение недели привела к значимому клиническому улучшению.

Любое клиническое проявление, позволяющее заподозрить специфическую, отличную от вирусной, этиологию острого перикардита или присутствие у пациента хотя бы одного предиктора высокого риска негативного прогноза, требует обязательной госпитализации [64, 146, 149, 261]. Пациенты с умеренным и низким риском негативного прогноза заболевания, без признаков осложнения могут получать лечение — эмпирическую противовоспалительную терапию амбулаторно. Контроль состояния должен осуществляться не реже 1 раза в нед. [64].

Алгоритм ведения больного с перикардальным выпотом



Пошаговый протокол диагностики при подозрении на ТБП

Шаг 1 Исходная неинвазивная оценка	- Рентгенография органов грудной клетки: изменения, похожие на туберкулез легких в 30% случаев; - Эхокардиография: наличие выпота может свидетельствовать в пользу ТБП, но не специфично только для туберкулеза; - КТ и/или МРТ органов грудной клетки: выпот в перикарде и утолщение (>3 мм), а также типичная средостенная и трахеобронхиальная лимфаденопатия (>10 мм, низкой плотности в центре, спаянные) с вовлечением внутригрудных узлов; - Микробиологическое (культуральное) исследование мокроты на плотных питательных средах на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>), микробиологическое (культуральное) исследование желчи на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) (аспирата желудочного содержимого) и/или микробиологическое (культуральное) исследование мочи на микобактерии (<i>Mycobacterium spp.</i>) у всех пациентов; - Биопсия лестничных лимфоузлов, если есть лимфаденопатия, но недоступна перикардальная жидкость; - Очаговая проба с туберкулином (туберкулиновый кожный тест) неинформативен у взрослых, независимо от фоновой распространенности туберкулеза; - Если жидкость перикарда недоступна, возможен подсчет по диагностической шкале, где 6 и более баллов высоко подозрительны на туберкулезный перикардит у лиц, живущих в эндемичных областях: лихорадка (1), ночные поты (1), потеря веса (2), уровень глобулинов >40 г/л (3) и лейкоцитоз крови <10×10⁹/л (3)
Шаг 2 Перикардиоцентез	- Терапевтический перикардиоцентез абсолютно показан при наличии тампонады; - Диагностический перикардиоцентез следует рассмотреть для всех пациентов с подозрением на туберкулезный перикардит с обязательным анализом жидкости: - Молекулярно-биологическое исследование перикардальной жидкости на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>); - Определение ДНК микобактерий туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis complex</i>) в крови методом ПЦР; - Биохимические тесты для дифференциальной диагностики экссудата и транссудата (белок, ЛДГ выпота и сыворотки); - Анализ и подсчет лейкоцитов с цитологией, где лимфоцитарный экссудат говорит в пользу туберкулезного перикардита; - Исследование уровня интерферона-гамма на антигены <i>Mycobacterium tuberculosis complex</i> в крови
Шаг 3 Биопсия перикарда	"Терапевтическая" биопсия — как часть хирургического дренирования у пациентов с тампонадой сердца или повторным накоплением жидкости; - Диагностическая биопсия рекомендуется лишь пациентам, живущим в неэндемичных областях при течении заболевания >3 нед. и без этиологического диагноза, полученного при помощи других тестов
Шаг 4 Эмпирическая противотуберкулезная терапия	- Пробная эмпирическая противотуберкулезная химиотерапия может быть проведена пациентам, живущим в эндемичных районах при наличии экссудативного выпота после исключения других его причин, таких как опухоли, уремия, травмы, гнойный перикардит и аутоиммунные заболевания; - Пациентам, живущим в неэндемичных районах, когда систематизированный поиск не дает однозначности диагноза туберкулезного перикардита, нет оснований начинать эмпирическую противотуберкулезную терапию

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ТБП — туберкулезный перикардит.

Приложение В. Информация для пациента

Острый перикардит — это клинический синдром, имеющий полиэтиологическую природу и проявляющийся в типичных ситуациях симптомами воспаления и болями в груди, а в ряде случаев — также шумом трения перикарда и/или выпотом в полость перикарда воспалительного экссудата. Острый перикардит чаще всего является осложнением перенесенной инфекции, различных заболеваний внутренних органов и их методов лечения [262, 263].

Необходимо помнить, что возможно развитие такого грозного осложнения перикардита, как тампонада сердца — это состояние, связанное со сдавлением сердца в результате скопления в перикардальном мешке крови или другой жидкости. Тампонада сердца возникает, когда давление в перикардальном пространстве превышает давление в одной или нескольких камерах сердца, что, в свою очередь, ведет к ограничению их наполнения с последующим повышением внутрисердечного диастолического давления, нарушением сердечного выброса. Развитие тампонады может быть острым, подострым, а также локальным. Кровь или другая жидкость накапливается между париетальным и висцеральным листками перикарда, что препятствует расширению и полноценному кровенаполнению желудочков в диастолу, и, соответственно, приводит к снижению их насосной функции.

В остром периоде перикардита необходимо избегать интенсивных физических нагрузок.

В период реабилитации рекомендуется физическая активность от низкой до умеренной интенсивности, под наблюдением врача-специалиста.

Карта мероприятий 2023



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОССН



Санкт-Петербург



Москва



Казань



Саратов



Тюмень



Грозный

Махачкала



Омск

24-25 марта



Саратов

Региональный конгресс РКО

15 апреля



Махачкала

Региональный конгресс ОССН

20-22 апреля



Санкт-Петербург

Образовательный форум «Российские дни сердца 2023»

26-27 мая



Тюмень

Региональный конгресс РКО

01 июня



Казань

Региональный конгресс ОССН

15-16 сентября



Омск

Региональный конгресс РКО

21-23 сентября



Москва

Российский национальный конгресс кардиологов 2023

Ноябрь 2023



Грозный

Региональный конгресс РКО

08-09 декабря



Москва

Национальный конгресс «Сердечная недостаточность 2023»



Высокоселективный β_1 – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами¹



Эффективное снижение АД²



Хорошая переносимость²



Благоприятное воздействие
на метаболические показатели³



- Один раз в сутки¹
- Два механизма действия¹

АД – артериальное давление, ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Небилет®

Показания к применению: артериальная гипертензия; стабильная хроническая сердечная недостаточность легкой и средней степени тяжести (в составе комбинированной терапии) у пациентов старше 70 лет. **Способ применения и дозы:** внутрь, один раз в сутки, желательно в одно и то же время, независимо от времени приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Средняя суточная доза для лечения артериальной гипертензии составляет 5 мг небиволола. Препарат Небилет® можно применять как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами. Лечение стабильной ХСН должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза при этом – 1,25 мг/сут. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг/сут, а затем до 10 мг/сут (максимальная суточная доза). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печеночная недостаточность (класс В и С по классификации Чайлд-Пью) или нарушения функции печени; острая сердечная недостаточность; кардиогенный шок; хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации (требующая внутривенного введения препаратов, обладающих положительным инотропным действием); тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.); синдром слабости синусового узла, включая синоурикулярную блокаду; атриовентрикулярная (АВ) блокада II и III степени (без электрокардиостимулятора); брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин до начала терапии); нелеченная феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов); метаболический ацидоз; бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; тяжелые нарушения периферического кровообращения; непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность в этой возрастной группе не изучены); период грудного вскармливания; одновременное применение с флюкафенином, сультопридом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **С осторожностью:** почечная недостаточность тяжелой степени (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); сахарный диабет; гиперфункция щитовидной железы; аллергические заболевания в анамнезе, псориаз; хроническая обструктивная болезнь легких; облитерирующие заболевания периферических сосудов (переменная хромота, синдром Рейно); атриовентрикулярная блокада I степени; стенокардия Принцметала; возраст старше 75 лет; артериальная гипотензия; феохромоцитома (при одновременном применении альфа-адреноблокаторов); хирургические вмешательства и общая анестезия; проведение десенсибилизирующей терапии; беременность. **Побочное действие** (ниже приведены часто встречающиеся нежелательные реакции). Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, парестезия. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, диарея, запор. Общие расстройства и нарушения в месте введения: отеки, повышенная утомляемость. **Более подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Небилет® от 07.10.2022.**

Список литературы:

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Небилет® от 07.10.2022. 2. Van Bortel L. M. et al.; Am J Cardiovasc Drugs 2008; 8 (1): 35-44. 3. Schmidt A. C. et al.; Clin Drug Invest 2007; 27 (12):841-849. Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача. Подробная инструкция о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению препарата Небилет от 07.10.2022. RU_NEV_06_2022_V01_print Дата утверждения 11.2022.



Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123317, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10
БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>