ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Russian Journal of Cardiology

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

Роль МРТ в прогнозе эффективности РСТ у пациентов с некомпактным миокардом

Сопоставление морфо-функциональных изменений по данным МРТ с результатами генетического исследования при гипертрофической кардиомиопатии

Роль индекса объема ЛП и неишемического паттерна контрастирования миокарда в прогнозе: данные МРТ

Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов

Предиктивные модели для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии

Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению

Оценка распространенности и тяжести ишемии по данным динамической ОФЭКТ и перфузионной сцинтиграфии миокарда

Легочная гипертензия, в том числе ХТЭЛГ. Клинические рекомендации 2024

Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024

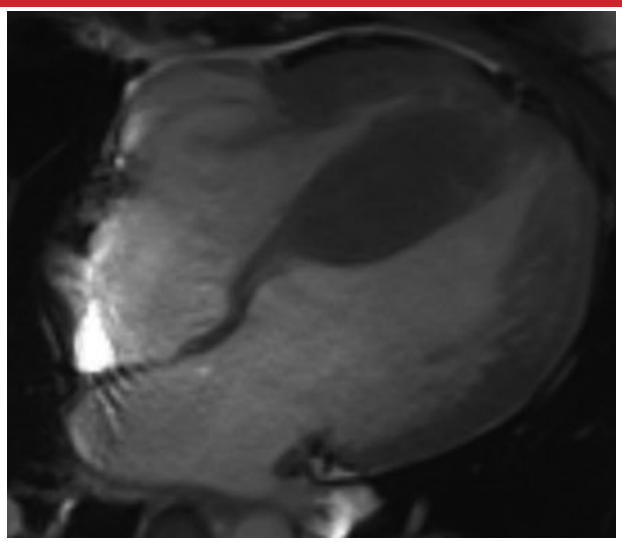


Рис. 2. МРТ сердца пациентки с подтвержденной мутацией в гене *MYH7* (G+). А — кино-режим, 4-камерная проекция. См. на стр. 23.

В ФОКУСЕ:

Кардиомиопатии и визуализирующие методики

№ 11 | 2024

ФОРТЕЛИЗИН®

Опережая время, сохраняем жизнь

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

- ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА
- ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ



Супраген®

119270, г. Москва, наб. Лужнецкая, д. 6, стр. 1, оф. 301. т/ф.: +7 (495) 287-9807,
www.fortelyzin.ru, info@supergene.ru

Имеются противопоказания к применению и использованию, перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению лекарственного препарата ФОРТЕЛИЗИН® и получить консультацию специалиста.

Регистрационный № ЛП001941 от 18.12.2012 г. На правах рекламы. Для лиц старше 18 лет.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 29 (11) 2024
издается с 1996 г.

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, DOAJ РИНЦ (ядро), RSCI

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

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

Правила публикации авторских материалов: *https://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines*

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

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

Открытый доступ к архивам и текущим номерам

Перепечатка статей возможна только с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несет рекламодатель

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

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 03.12.2024

Цена свободная

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
Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
Барбараш О. Л. (Кемерово) 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
Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Галявич А. С. (Казань) д.м.н., профессор
Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор
Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) к.м.н., доцент
Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН
Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор
Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор
Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор
Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор
Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор
Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор
Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент
Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН
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
Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

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

Издательство:
ООО "Силицея-Полиграф"
e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)
Палеев Ф. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хаишева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)
Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбицки (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор *Родионова Ю. В.*

Секретарь редакции *Кулаков П. А.*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

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

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

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

Ответственный переводчик *Клещеногов А. С.*

Дизайн, верстка *Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Корякин В. Ю.*

Отдел распространения *Гусева А. Е.*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов *Абросимова Алина*,
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388 dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year
Circulation — 7 000 copies

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

The Journal is included in Scopus, 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*

Submit a manuscript: *www.russjcardiol.elpub.ru*

Subscription: *www.roscardio.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

№ 29 (11) 2024
founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF
Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS
Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS
Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS
Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS
Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS
Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS
Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor
Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor
Albert S. Galyavich (Kazan) Professor
Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor
Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Docent
Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS
Yury A. Karpov (Moscow) Professor
Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor
Natalya A. Koziolova (Perm) Professor
Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS
Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor
Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor
Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor
Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor
Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor
Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor
Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor
Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS
Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS
Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor
Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS
Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor
Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor
Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY
Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

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)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)
Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazahstan)
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: kazamyatin@yandex.ru

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

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

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Valentin Yu. Korjakin*

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

МИОКАРДИТЫ, КЛАПАННЫЕ И НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Мершина Е. А., Филатова Д. А., Мясников Р. П., Куликова О. В., Мешков А. Н., Харлап М. С., Синицын В. Е.
Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозе эффективности ресинхронизирующей терапии для лечения пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью 8

Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Чумакова О. С., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Синицын В. Е.
Сопоставление морфо-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии с результатами генетического исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией 18

Шелковникова Т. А., Андреев С. Л., Максимова А. С., Усов В. Ю., Завадовский К. В.
Роль индекса объема левого предсердия и неишемического паттерна контрастирования миокарда в прогнозе продолженного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: данные магнитно-резонансной томографии 26

Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Матюшин Г. В., Чернова А. А., Максимов В. Н.
Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов 33

Зайцев В. В., Сафронов К. С., Конасов К. С., Бавшин Т. Р., Манохин К. А., Образцова Л. А., Моисеева О. М.
Разработка предиктивных моделей для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии 40

Савина П. О., Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Седов А. В., Павленко Е. В., Лутохина Ю. А., Коган Е. А
Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению 48

Давыдова В. Г., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Полякова А. А., Костарева А. А.
Клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора 62

MYOCARDITIS, VALVULAR AND NON-CORONARY DISEASES

Mershina E. A., Filatova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kharlap M. S., Sinitsyn V. E.
Role of magnetic resonance imaging in predicting the efficiency of cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular non-compaction and heart failure 8

Gagarina E. V., Mershina E. A., Chumakova O. S., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Kudryavtseva M. M., Sinitsyn V. E.
Comparison of cardiac morphological and functional changes according to magnetic resonance imaging with the genetic testing data in patients with hypertrophic cardiomyopathy 18

Shelkovnikova T. A., Andreev S. L., Maksimova A. S., Usov V. Yu., Zavadovsky K. V.
Left atrial volume index and non-ischemic myocardial contrast pattern as a predictor of continued left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging data 26

Nikulina S. Yu., Kuznetsova O. O., Matyushin G. V., Chernova A. A., Maksimov V. N.
Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors 33

Zaitsev V. V., Safronov K. S., Konasov K. S., Bavshin T. R., Manokhin K. A., Obraztsova L. A., Moiseeva O. M.
Development of predictive models for differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy 40

Savina P. O., Blagova O. V., Ainetdinova D. Kh., Sedov A. V., Pavlenko E. V., Lutokhina Yu. A., Kogan E. A.
Subacute and chronic post-COVID myocarditis: diagnostics, clinical variants, treatment approaches 48

Davydova V. G., Gudkova A. Ya., Krutikov A. N., Polyakova A. A., Kostareva A. A.
Clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy with indications for implantable cardioverter-defibrillator 62

КАРДИОХИРУРГИЯ

Гуревич А. П., Ионов М. В., Емельянов И. В., Ванюркин А. Г., Пантелеева Ю. К., Чернов А. В., Чернявский М. А., Конради А. О.
Исходные данные пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой нисходящего грудного или брюшного отделов аорты, направленных для эндоваскулярного лечени 70

CARDIAC SURGERY

Gurevich A. P., Ionov M. V., Emelianov I. V., Vanyurkin A. G., Panteleeva Yu. K., Chernov A. V., Chernyavsky M. A., Konradi A. O.
Baseline characteristics of hypertensive patients with descending thoracic or abdominal aortic aneurysm referred for endovascular treatment 70

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА, ИНФАРКТ МИОКАРДА

Мочула А. В., Цыгикало А. А., Мальцева А. Н., Мочула О. В., Шипулин В. В., Затолокин В. В., Алишерев Ю. У., Куницин С. А., Козлов Б. Н., Завадовский К. В.
Оценка распространенности и тяжести ишемии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла: сравнение с результатами коронарной ангиографии 81

Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Золотарева Н. П., Гинзбург М. Л., Кузьмина И. М., Афонина О. С., Сичинава Д. П., Драпкина О. М.
Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда, по данным двух российских регистров (ЛИС-3 и РИМИС) 91

Раскалиев Р. А., Калюта Т. Ю., Андриянова Е. А., Федонников А. С.
Стиль мышления и характер переживания стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца 99

Белик Е. В., Дылева Ю. А., Учасова Е. Г., Поддубняк А. О., Сотников А. В., Горбатовская Е. Е., Долматова С. Е., Груздева О. В.
Влияние курения на церамидный профиль жировой ткани пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями 107

CORONARY HEART DISEASE, MYOCARDIAL INFARCTION

Mochula A. V., Tsygikalo A. A., Maltseva A. N., Mochula O. V., Shipulin V. V., Zatolokin V. V., Alisherev Yu. U., Kunitsyn S. A., Kozlov B. N., Zavadovsky K. V.
Area and severity of ischemia according to dynamic single-photon emission computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy in patients with multivessel coronary artery disease: comparison with the results of coronary angiography 81

Martsevich S. Yu., Zagrebelny A. V., Zolotareva N. P., Ginzburg M. L., Kuzmina I. M., Afonina O. S., Sichinava D. P., Drapkina O. M.
Long-term prognosis of life of patients after primary and recurrent myocardial infarction: data from two Russian registries (LIS-3 and RIMIS) 91

Raskaliev R. A., Kalyuta T. Yu., Andriyanova E. A., Fedonnikov A. S.
Thinking style and nature of stress experience in patients with coronary artery disease 99

Belik E. V., Dyleva Yu. A., Uchasova E. G., Poddubnyak A. O., Sotnikov A. V., Gorbatovskaya E. E., Dolmatova S. E., Gruzdeva O. V.
Effect of smoking on the ceramide profile of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases 107

СТРЕСС В ПОПУЛЯЦИИ

Юферева Ю. М., Наумов Я. А., Тимофеев Р. Г., Шевченко А. О.
Связь клинического и амбулаторного артериального давления с различными стратегиями совладания со стрессом у лиц молодого возраста 114

STRESS IN THE POPULATION

Yufereva Yu. M., Naumov Ya. A., Timofeev R. G., Shevchenko A. O.
Relationship between office and ambulatory blood pressure and various stress coping strategies in young adults 114

КЛИНИКА И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Яровая Е. Б. и соавт.
Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ 123

CLINIC AND PHARMACOTHERAPY

Kirienko A. I., Leontyev S. G., Yarovaya E. B., et al.
Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial 123

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Кобалава Ж. Д., Троицкая Е. А.
Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы 141

REVIEW

Kobalava Zh. D., Troitskaya E. A.
Abnormalities of the nocturnal blood pressure profile: significance, diagnostic possibilities, and therapeutic approaches 141

СОГЛАШЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

Бубнова М. Г., Галявич А. С., Ежов М. В., Аронов Д. М., Виноградова Н. Н., Галстян Г. Р., Гуревич В. С., Карпов Ю. А., Козиолова Н. А., Космачева Е. Д., Матюшин Г. В., Сергиенко И. В., Филиппов А. Е., Халимов Ю. Ш.
Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний 155

CONSENSUS OF EXPERTS

Bubnova M. G., Galyavich A. S., Ezhov M. V., Aronov D. M., Vinogradova N. N., Galstyan G. R., Gurevich V. S., Karpov Yu. A., Koziolova N. A., Kosmacheva E. D., Matyushin G. V., Sergienko I. V., Filippov A. E., Khalimov Yu. Sh.
Interdisciplinary Expert Consensus: the place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галявич А. С., Гончарова Н. С., Горбачевский С. В., Грамович В. В., Данилов Н. М., Клименко А. А., Мартынюк Т. В., Моисеева О. М., Рыжкова Д. В., Симакова М. А., Синицын В. Е., Стукалова О. В., Чазова И. Е., Черногривов И. Е., Шмальц А. А., Царева Н. А.
Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024 170

Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и соавт.
Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 251

CLINICAL GUIDELINES

Avdeev S. N., Barbarash O. L., Valieva Z. S., Volkov A. V., Veselova T. N., Galyavich A. S., Goncharova N. S., Gorbachevsky S. V., Gramovich V. V., Danilov N. M., Klimenko A. A., Martynyuk T. V., Moiseeva O. M., Ryzhkova D. V., Simakova M. A., Sinitsyn V. E., Stukalova O. V., Chazova I. E., Chernogrivov I. E., Shmalts A. A., Tsareva N. A.
2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension

Galyavich A. S., Tereshchenko S. N., Uskach T. M., et al.
2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure

Ответственный редактор раздела МИОКАРДИТЫ, КЛАПАННЫЕ И НЕКОРОНАРОГЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: Мершина Е. А. (Москва)
Executive editor of MYOCARDITIS, VALVULAR AND NON-CORONARY DISEASES: Elena A. Mershina (Moscow)

текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2024):
http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6150
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6150
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозе эффективности ресинхронизирующей терапии для лечения пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью

Мершина Е.А.[1], Филатова Д.А.[1], Мясников Р.П.[2], Куликова О.В.[2], Мешков А.Н.[2], Харлап М.С.[2], Синицын В.Е.[1]

Цель. Оценить роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) в прогнозе эффективности ресинхронизирующей терапии (СРТ) для лечения пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка (ЛЖ) и хронической сердечной недостаточностью.

Материал и методы. Проведено обсервационное ретроспективное исследование, включившее 26 пациентов с морфологической картиной некомпактной кардиомиопатии ЛЖ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (выполнение критериев Chin, Jenni, Stollberger) и МРТ (выполнение критерия Petersen). Всем пациентам была выполнена имплантация СРТ. Динамика показателей размеров и функции ЛЖ оценивалась с помощью ЭхоКГ. Перед процедурой СРТ всем пациентам выполнялась МРТ сердца с контрастированием.

Результаты. По принципу наличия или отсутствия ответа на СРТ пациенты были разделены на 3 группы: ответчики (уменьшение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ по данным ЭхоКГ от 15 до 30%, снижение функционального класса хронической сердечной недостаточности), супер-ответчики (уменьшение КДО ЛЖ более чем на 30%) и неответчики (невыполнение критериев ответа). В ходе исследования были выявлены факторы, влияющие на результаты СРТ, наиболее существенными из которых являлись семейная форма заболевания, пол и возраст пациентов, а также ряд параметров морфологии сердца: миокардиальный фиброз по данным МРТ, выраженность некомпактности миокарда, индексированный объем ЛЖ.

Заключение. МРТ является методикой, способной внести значимый вклад в прогнозирование эффективности СРТ у пациентов с некомпактный миокард ЛЖ и сердечной недостаточностью, поэтому данное исследование следует проводить всем пациентам перед проведением СРТ для оптимизации процедуры отбора и исключения пациентов, которым СРТ с большой вероятностью не принесет пользы.

Ключевые слова: некомпактный миокард, левый желудочек, хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, сердечная ресинхронизирующая терапия, магнитно-резонансная томография, эхокардиография.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Мершина Е.А. — к.м.н., доцент, в.н.с. отдела лучевой диагностики Университетской клиники медицинского научно-образовательного института (МНОИ); доцент кафедры лучевой диагностики и терапии, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Филатова Д.А.* — аспирант кафедры лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины, врач-рентгенолог отделения рентгенодиагностики с кабинетами МРТ и КТ Университетской клиники МНОИ, ORCID: 0000-0002-0894-1994, Мясников Р.П. — к.м.н., в.н.с. отдела клинической кардиологии, руководитель лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О.В. — к.м.н., с.н.с. отдела клинической кардиологии, лаборатории персонализированной диагностики, профилактики и терапии некоронарогенных заболеваний сердца и сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-1129-6033, Мешков А.Н. — д.м.н., руководитель института персонализированной терапии и профилактики, ORCID: 0000-0002-5187-0108, Харлап М.С. — к.м.н., в.н.с. отдела нарушений ритма сердца и проводимости, ORCID: 0000-0002-6855-4857, Синицын В.Е. — д.м.н., профессор, зав. отделом лучевой диагностики Университетской клиники МНОИ; зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193.

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

ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, КДО — конечно-диастолический объем, КМП — кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, МРТ — магнитно-резонансная томография, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца.

Рукопись получена 04.10.2024
Рецензия получена 27.10.2024
Принята к публикации 02.11.2024

BY 4.0

Для цитирования: Мершина Е.А., Филатова Д.А., Мясников Р.П., Куликова О.В., Мешков А.Н., Харлап М.С., Синицын В.Е. Роль магнитно-резонансной томографии в прогнозе эффективности ресинхронизирующей терапии для лечения пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка и хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6150. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6150. EDN IYEWIO

Role of magnetic resonance imaging in predicting the efficiency of cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular non-compaction and heart failure

Mershina E.A.[1], Filatova D.A.[1], Myasnikov R.P.[2], Kulikova O.V.[2], Meshkov A.N.[2], Kharlap M.S.[2], Sinitsyn V.E.[1]

Aim. To evaluate the role of magnetic resonance imaging (MRI) in predicting the efficacy of cardiac resynchronization therapy (CRT) in patients with left ventricular non-compaction (LVNC) and heart failure (HF).

Material and methods. This observational retrospective study included 26 patients with a morphological signs of LVNC cardiomyopathy according to echocardiography (Chin, Jenni, Stollberger criteria) and MRI (Petersen criterion). All patients underwent CRT implantation. The changes of the left ventricular size and function were assessed using echocardiography. Before the CRT procedure, all patients underwent contrast-enhanced cardiac MRI.

Results. According to a response to CRT, patients were divided into 3 following groups: responders (a decrease in left ventricular (LV) end-diastolic volume (EDV) according to echocardiography from 15 to 30%, a decrease in HF functional class), super-responders (a decrease in LV EDV by more than 30%) and non-responders (failure to meet the response criteria). The study identified factors influencing the CRT

results, the most significant of which were the familial LVNC cardiomyopathy, sex and age of patients, as well as following parameters of cardiac morphology: myocardial fibrosis according to MRI, myocardial non-compaction severity, LV volume index.
Conclusion. MRI is a technique that can make a significant contribution to predicting the CRT effectiveness in patients with LVNC and HF. Therefore, it should be performed in all patients before CRT to optimize the selection procedure and exclude patients who are unlikely to benefit from CRT.

Keywords: myocardial non-compaction, left ventricular, heart failure, ejection fraction, cardiac resynchronization therapy, magnetic resonance imaging, echocardiography.

Relationships and Activities: none.

[1]Lomonosov Moscow State University, Moscow; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Mershina E. A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Filatova D. A.* ORCID: 0000-0002-0894-1994, Myasnikov R. P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O. V. ORCID: 0000-0002-1129-6033, Meshkov A. N. ORCID: 0000-0002-5187-0108, Kharlap M. S. ORCID: 0000-0002-6855-4857, Sinitsyn V. E. ORCID: 0000-0002-5649-2193.

*Corresponding author:
dariafilatova.msu@mail.ru

Received: 04.10.2024 **Revision Received:** 27.10.2024 **Accepted:** 02.11.2024

For citation: Mershina E. A., Filatova D. A., Myasnikov R. P., Kulikova O. V., Meshkov A. N., Kharlap M. S., Sinitsyn V. E. Role of magnetic resonance imaging in predicting the efficiency of cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular non-compaction and heart failure. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6150. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6150. EDN IYEWIO

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечная ресинхронизирующая терапия (СРТ) используется для лечения пациентов с сердечной недостаточностью и наличием нарушений проводимости сердца.
- Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка (ЛЖ) проявляется сердечной недостаточностью, нарушениями ритма и проводимости сердца.

Что добавляют результаты исследования?

- Проведена оценка роли магнитно-резонансной томографии в прогнозе эффективности СРТ у пациентов с некомпактным миокардом ЛЖ.
- Выявлены факторы, влияющие на результаты СРТ: семейная форма заболевания, пол и возраст пациентов, миокардиальный фиброз, выраженность некомпактности миокарда, индексированный объем ЛЖ.

Key messages

What is already known about the subject?

- Cardiac resynchronization therapy (CRT) is used to treat patients with heart failure and conduction disorders.
- Left ventricular (LV) non-compaction cardiomyopathy manifests as heart failure, rhythm and conduction disorders.

What might this study add?

- The role of magnetic resonance imaging in predicting the CRT effectiveness in patients with left ventricular non-compaction was assessed.
- The following factors influencing the CRT results were identified: familial form of the disease, sex and age of patients, myocardial fibrosis, myocardial non-compaction severity, LV volume index.

Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ) — это заболевание, вокруг которого продолжаются многочисленные дискуссии. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по кардиомиопатиям (КМП) от 2023г НМЛЖ не был отнесен к отдельному типу КМП [1], однако это не умаляет вклад истинной некомпактности миокарда в течение и прогноз заболевания. Для НМЛЖ характерно наличие двух слоев миокарда левого желудочка (ЛЖ): нормального компактного и патологического некомпактного [2, 3]. Одним из наиболее частых осложнений НМЛЖ является развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН). Для коррекции электромеханической диссинхронии миокарда, возникающей у ряда пациентов с ХСН, с целью улучшения сократительной функции ЛЖ возможно применение сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), однако ответ на нее наблюдается не всегда. Согласно действующим рекомендациям Европейского общества кардиологов 2021г [4], СРТ рекомендуется симптомным пациентам с ХСН (Нью-Йоркская ассоциация сердца (NYHA)) на синусовом ритме с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ⩽35%, длительностью QRS ⩾130 мс и морфологией QRS с блокадой левой ножки пучка Гиса, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию. Эти критерии для имплантации СРТ рассматриваются также для пациентов с НМЛЖ. Показано, что СРТ улучшает сердечную функцию, симптомы и качество жизни пациентов, а также снижает смертность у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН, однако следует отметить, что данные положительные эффекты достижимы только при правильном отборе пациентов.

Целью исследования была оценка роли магнитно-резонансной томографии (МРТ) в прогнозе эффективности ресинхронизирующей терапии для лечения пациентов с НМЛЖ и ХСН.

Материал и методы

Дизайн исследования. Обсервационное ретроспективное исследование проведено на базе регистра пациентов с НМЛЖ и их родственников первой и второй линий родства, который ведется на базе ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" с 2013г по настоящее время и включает в себя 320 человек.

Все включенные в исследование пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Критерии включения в исследование: совершеннолетние пациенты, морфологическая картина изменений сердца которых соответствовала критериям НМЛЖ по данным выполненного эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) (выполнение критериев Chin, Jenni, Stollberger [5]) и МРТ (выполнение критерия Petersen [6]); проведение СРТ.

Критерии невключения: возраст пациентов младше 18 лет, несоответствие критериям НМЛЖ по данным ЭхоКГ и МРТ.

Критерии исключения: выполнение МРТ по нестандартизированному протоколу сканирования или без контрастирования; отказ пациента от участия в исследовании.

Продолжительность исследования составила 8 лет 10 мес. (с декабря 2013г по октябрь 2022г).

Проведение ЭхоКГ. ЭхоКГ проводилась на системе Philips Epiq CVx (Нидерланды). Для диагностики НМЛЖ по данным ЭхоКГ использовались морфологические критерии Chin, Stöllberger, Jenni [5].

Проведение МРТ. Каждому пациенту из выборки была проведена МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолиний-содержащим контрастным препаратом (доза 0,15 мг/кг массы тела) на базе Университетской клиники МНОИ МГУ им. М. В. Ломоносова (томографы Avanto 1,5 Тесла и Vida 3 Тесла, Siemens Healthlineers, ФРГ) или Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (томограф Signa 1,5 Тесла, GE Healthcare, США) с электрокардиографической синхронизацией. Использовалась поверхностная катушка для сердца.

Протокол МРТ со срезами толщиной 6 мм включал в себя следующие последовательности: срезы в аксиальной плоскости с "черной" и "белой" кровью для оценки анатомии сердца и крупных сосудов; кино-последовательности по длинной оси сердца в четырех- и двухкамерной проекциях на различных уровнях и по короткой оси сердца (толщина среза 6 мм); последовательности для определения отека миокарда (режимы STIR/TIRM) по длинной оси сердца в четырех- и двухкамерной проекциях (по 1 срезу) и по короткой оси сердца (3 среза на базальном, среднем и апикальном уровнях); последовательности для оценки отсроченного контрастирования миокарда, которые выполнялись через 15 мин после введения контрастного препарата (срезы по длинной оси сердца в четырех- и двухкамерной проекциях и по короткой оси (толщина среза 4-8 мм).

Расчет показателей объемов камер сердца, глобальной сократимости (ФВ), массы миокарда (ММ) и папиллярных мышц производился на базе программного обеспечения cvi42 (Circle Cardiovascular, США).

Для диагностики НМЛЖ по данным МРТ использовался морфологический критерий Petersen (соотношение толщины некомпактного слоя к толщине компактного $\geqslant$2,3). При подсчете результатов также учитывалось выполнение других МР-критериев некомпактности: Jacquier (соотношение массы некомпактного и компактного миокарда превышает 20%), Grothoff (соотношение толщины некомпактного и компактного миокарда превышает 3:1 в одном из сегментов 1-3, 7-16; соотношение толщины некомпактного и компактного слоев миокарда превышает 2:1 в сегментах 4-6; отношение массы папиллярных мышц к ММ превышает 25%, индексированная масса папиллярных мышц превышает 15 г/м^2) [6].

Проведение СРТ. Всем включенным в исследование пациентам была проведена имплантация СРТ с функцией кардиовертера-дефибриллятора (Boston Scientific Endotak Reliance G, Boston Scientific Dynagen X4, Medtronic VIVA XT, St. Jude Medical Durata).

Показаниями к СРТ, согласно клиническим рекомендациям [4], являлись: ХСН II-IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA; ФВ ЛЖ $\leqslant$35%; длительность QRS $\geqslant$130 мс.

Критерии ответа на СРТ. Критериями ответа на СРТ признавалось уменьшение конечно-диастолического объема (КДО) ЛЖ от 15 до 30% (что свидетельствует о ремоделировании миокарда ЛЖ), а также снижение ФК ХСН по NYHA >1. В случае уменьшения КДО ЛЖ более, чем на 30%, пациент считался супер-ответчиком. Таким образом, в зависимости от ответа на СРТ пациенты были поделены на 3 группы: ответчики, супер-ответчики и неответчики.

Семейная форма НМЛЖ. У некоторых пациентов из выборки имелась генетическая форма НМЛЖ, которая определялась наличием родственника первой линии с верифицированной мутацией в гене, предрасполагающей к развитию НМЛЖ.

Статистический анализ данных. Анализ полученных данных производился на базе статистического пакета JASP (версия 0.18.2, University of Amsterdam, Нидерланды). Непрерывные переменные представле-

Таблица 1

Пол и возраст пациентов в группах ответчиков, супер-ответчиков и неответчиков

	Число	Пол		Возраст, лет, M±SD, Me [LQ; UQ]
		Муж.	Жен.	
Ответчики	4	1 (25,0%)	3 (75,0%)	65,6±1,1 65,4 [65,1; 65,8]
Супер-ответчики	14	6 (42,8%)	8 (57,2%)	57,9±12,2 60,1 [51,7; 63,5]
Неответчики	8	4 (50,0%)	4 (50,0%)	39,4±13,1 39,4 [29,1; 49,0]

Таблица 2

Параметры морфологии и функции ЛЖ по данным МРТ

	Все пациенты	Ответчики	Супер-ответчики	Неответчики
ИКДО ЛЖ, мл/м^2	158,4±44,0 163,0 [122,5; 188,0]	129,0±30,5 135,0 [113,8; 150,3]	175,1±41,3 177,5 [159,5; 197,5]	143,9±45,2 141,5 [104,8; 174,8]
ИКСО ЛЖ, мл/м^2	120,2±41,9 116,5 [87,0; 149,3]	98,8±22,1 98,5 [90,0; 107,3]	135,4±40,8 122,5 [104,0; 166,0]	104,3±44,3 96,5 [69,8; 138,0]
ФВ ЛЖ, %	25,6±9,6 23,0 [19,3; 31,7]	22,5±5,7 20,0 [19,8; 22,8]	23,8±8,8 23,0 [17,3; 27,0]	30,4±11,4 31,5 [20,8; 38,3]
ММ ЛЖ, г	234,9±60,8 228,5 [180,8; 274,0]	215,8±45,1 223,5 [204,3; 235,0]	235,7±58,1 237,5 [198,8; 274,0]	243,0±75,9 232,0 [176,5; 312,5]
ИММ ЛЖ, г/м^2	122,2±30,3 117,5 [97,5; 145,3]	106,3±22,6 102,0 [93,8; 114,5]	126,8±33,6 119,5 [102,8; 151,3]	122,3±27,8 117,0 [104,8; 143,8]
ИМНМ, г/м^2	27,5±10,1 25,5 [19,0; 34,8]	21,3±11,0 20,5 [15,0; 26,8]	26,9±9,3 25,5 [19,0; 33,8]	31,7±10,5 30,8 [24,0; 35,8]
МНМ/ММ ЛЖ, %	22,2±5,9 22,0 [18,3; 26,0]	18,8±6,9 19,5 [15,3; 23,0]	20,9±3,7 22,0 [18,3; 23,0]	26,5±7,1 26,5 [23,0; 30,0]

Сокращения: ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, ИММ — индексированная масса миокарда, ИМНМ — индексированная масса некомпактного миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, МНМ — масса некомпактного миокарда, ФВ — фракция выброса.

ны в виде средних ± стандартное отклонение и медиан с указанием межквартильного размаха. Для анализа данных применялись критерии хи-квадрат, Крускалла-Уоллиса, дисперсионный анализ ANOVA. Порог статистической значимости установлен на уровне p<0,05.

Результаты

Сопоставление групп ответчиков, супер-ответчиков и неответчиков по показателям морфологии и функции ЛЖ

В группу исследования были включены 26 пациентов; средний возраст составил 53,4±14,9 лет, медиана и межквартильный размах возраста составили 57 [41; 64] лет. Мужчин в выборке 11 человек (42,3%), женщин — 15 человек (57,7%).

Характеристика групп пациентов в зависимости от ответа на СРТ по полу и возрасту представлена в таблице 1.

Между группами выявлены значимые различия по возрасту: более высокий возраст пациентов отмечался в группе ответчиков, меньший — в группе неответчиков (p=0,003), что показано на рисунке 1.

Всем пациентам из выборки проводилась МРТ сердца с контрастированием в период от 1 мес. до

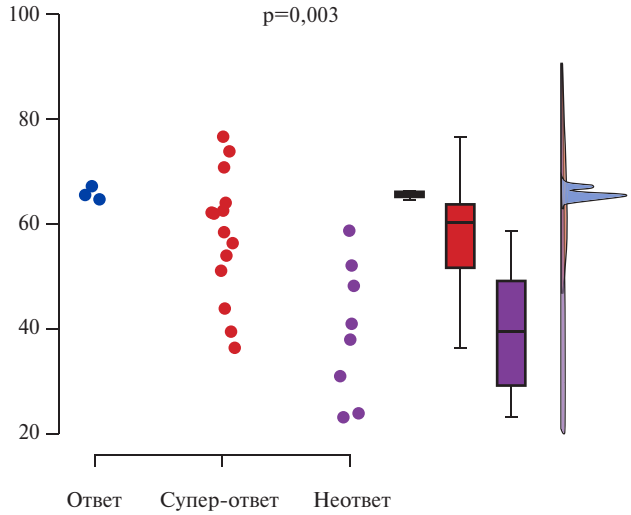


Рис. 1. Разница в возрасте у пациентов из групп ответа, супер-ответа и неответа на СРТ.

1 года до имплантации водителя ритма. Значения основных параметров морфологии и функции ЛЖ по данным МРТ у пациентов из числа ответчиков, супер-ответчиков и неответчиков представлены в таблице 2.

Таблица 3

Динамика состояния пациентов до и после СРТ по данным ЭхоКГ (показатели КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ) и ФК ХСН по NYHA

		Ответчики	Супер-ответчики	Неответчики
КДО ЛЖ	До СРТ	206,3±163,2 209,0 [68,0; 347,3]	310,6±87,2 312,5 [235,8; 366,0]	229,5±91,5 220,0 [147,3; 297,3]
	После СРТ	170,5±139,0 163,5 [54,0; 280,0]	144,7±47,6 149,0 [103,8; 173,5]	240,1±91,3 250,5 [151,0; 303,3]
	Δ	19,1±5,9 21,1 [17,5; 22,7]	52,3±13,6 53,9 [39,1; 64,3]	-5,5±10,7 -3,0 [-7,1; -0,5]
ФВ ЛЖ	До СРТ	25,0±3,5 26,0 [24,5; 26,5]	26,9±5,3 29,0 [23,5; 30,0]	29,8±7,5 28,0 [27,5; 31,0]
	После СРТ	38,3±18,5 43,0 [30,3; 51,0]	46,1±8,2 48,0 [41,0; 51,8]	27,5±7,7 27,5 [25,0; 29,8]
	Δ	13,3±16,0 16,0 [4,3; 25,0]	19,3±9,2 21,0 [15,0; 26,0]	-2,3±10,1 -1,5 [-10,0; 6,3]
ФК по NYHA	До СРТ	II (50%), III (50%)	II (42,8%), III (57,2%)	II (62,5%), III (37,5%)
	После СРТ	II (75%), III (25%)	0 (14,3%), I (50,0%), II (35,7%)	II (62,5%), III (25,0%), IV (12,5)

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association.

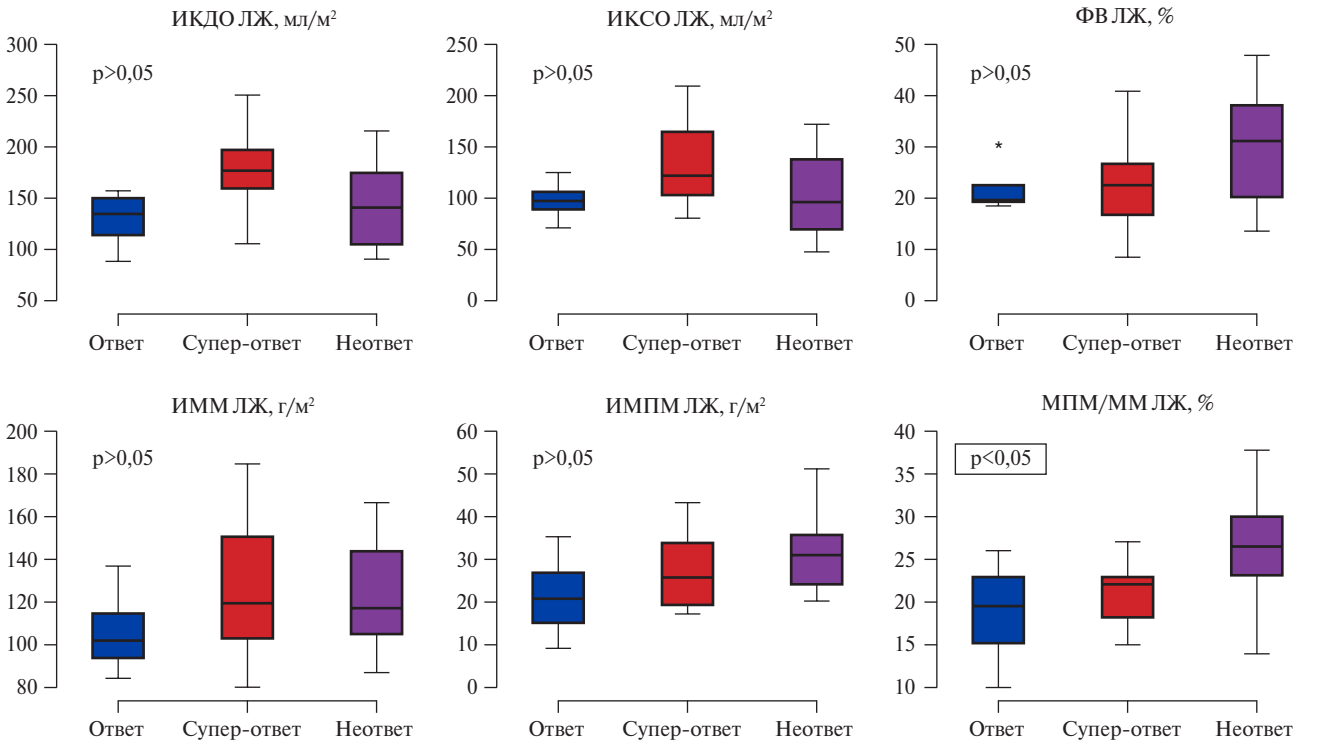


Рис. 2. Результаты сопоставления различных параметров по данным МРТ сердца между группами ответчиков, супер-ответчиков и неответчиков.

Сокращения: ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем, ИКСО — индексированный конечно-систолический объем, ИММ — индексированная масса миокарда, ИМПМ — индексированная масса папиллярных мышц, ЛЖ — левый желудочек, ММ — масса миокарда, МПМ — масса папиллярных мышц, ФВ — фракция выброса.

Динамика состояния пациентов оценивалась с помощью ЭхоКГ: первое исследование проводилось до СРТ (в интервале от 1 мес. до 2 дней перед имплантацией устройства), второе — не менее, чем через 6 мес. после имплантации. Динамика показателей КДО ЛЖ и ФВ ЛЖ, а также ФК ХСН по NYHA показаны в таблице 3.

При проведении анализа с использованием критерия Крускала-Уоллиса были выявлены значимые различия между группами ответчиков, супер-ответчиков и неответчиков по параметру соотношения массы папиллярных мышц к общей ММ ЛЖ: максимальное значение данного параметра выявлено в группе неответчиков (среднее значение 27%), минимальное

Таблица 4

Характеристика миокардиального фиброза у пациентов из разных групп ответа на СРТ

		Ответчики	Супер-ответчики	Неответчики
Фиброза нет		2	10	3
Фиброз есть	Вовлечены ⩽5 сегментов	1	1	1
	6-10 сегментов	1	2	3
	>10 сегментов	0	1	1

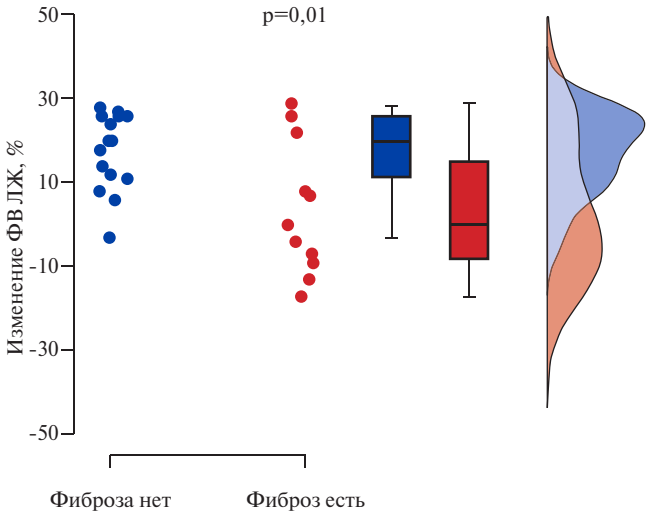


Рис. 3. Динамика ФВ ЛЖ у пациентов с миокардиальным фиброзом и без фиброза по данным МРТ.
Сокращение: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

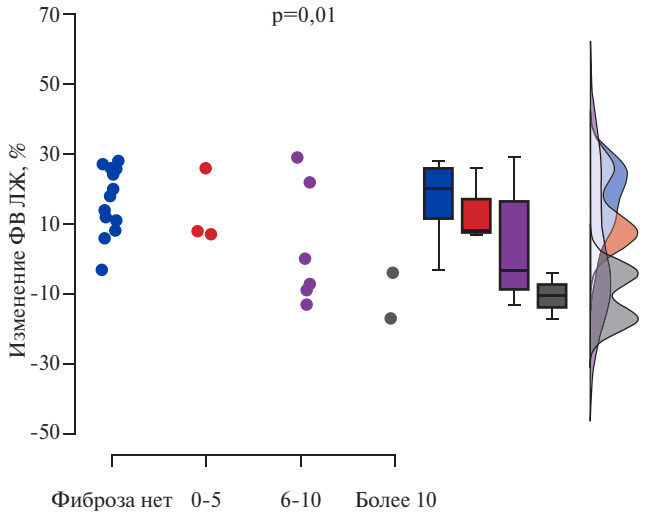


Рис. 4. Связь изменения ФВ ЛЖ (ось ординат) с наличием и выраженностью миокардиального фиброза по данным МРТ сердца (ось абсцисс).
Сокращение: ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

значение — в группе ответчиков (среднее значение 17,5%) (p<0,05). При сопоставлении показателей индексированного КДО (ИКДО) ЛЖ, индексированного конечно-систолического объема ЛЖ, ФВ ЛЖ, ММ ЛЖ, индексированная ММ ЛЖ, индексированная масса папиллярных мышц ЛЖ между группами значимых различий выявлено не было. Результаты сопоставления представлены на рисунке 2.

Миокардиальный фиброз

У части пациентов по данным МРТ отмечался миокардиальный фиброз некоронарогенного характера (участки отсроченного контрастирования в миокарде ЛЖ имели субэпикардиальную и интрамуральную локализации). Выраженность миокардиального фиброза по числу вовлеченных сегментов у пациентов из групп ответа, супер-ответа и неответа показана в таблице 4.

При проведении анализа была выявлена значимая обратная взаимосвязь между повышением ФВ ЛЖ и наличием миокардиального фиброза (p=0,01) (рис. 3). Примечательно, что взаимосвязь между снижением ИКДО ЛЖ и наличием миокардиального фиброза не достигла статистической значимости.

При анализе выраженности фиброза у пациентов из разных групп была выявлена значимая взаимосвязь между повышением ФВ ЛЖ и его наличием в более, чем 10 сегментах (p=0,01) (рис. 4). Связь повышения ФВ ЛЖ и умеренного миокардиального фиброза (<10 сегментов) не достигла статистической значимости.

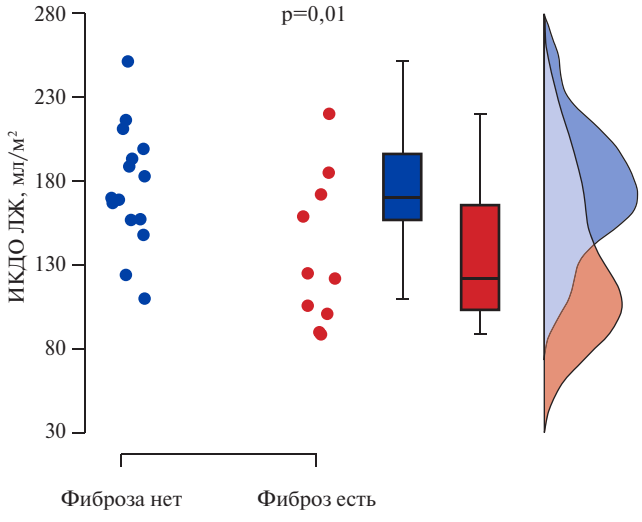


Рис. 5. Сопоставление значений ИКДО ЛЖ в группах пациентов с миокардиальным фиброзом по данным МРТ и без него.
Сокращение: ИКДО — индексированный конечно-диастолический объем.

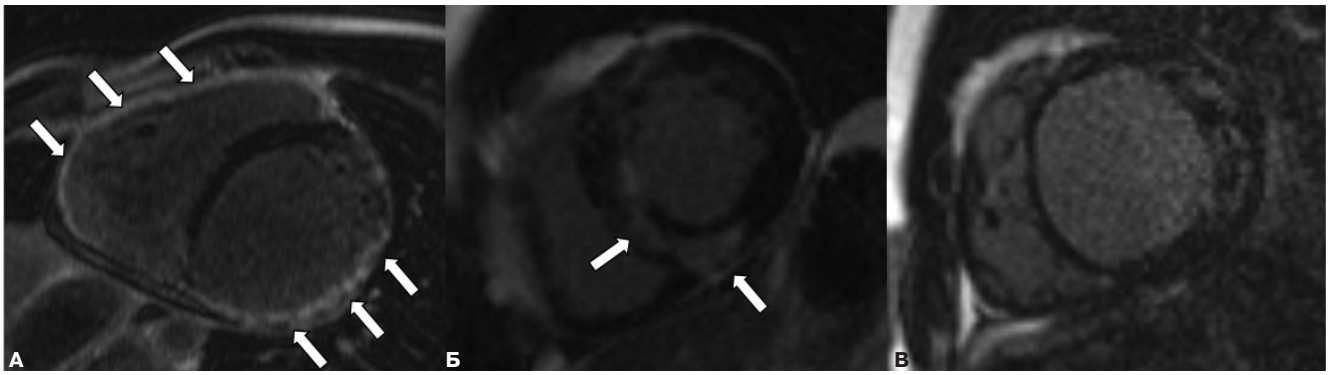


Рис. 6. Миокардиальный фиброз различной степени выраженности у пациентов с некомпактным миокардом и сердечной недостаточностью. **А** — мужчина, 23 года, группа неответа; **Б** — женщина, 31 год, группа неответа; **В** — мужчина, 22 года, группа ответа. Стрелками указаны участки миокардиального фиброза. МРТ, режим отсроченного контрастирования; проекция по короткой оси желудочков на уровне базальных сегментов.

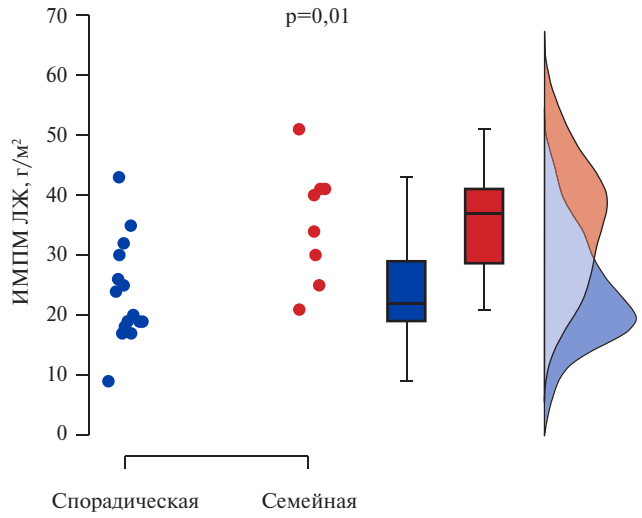


Рис. 7. Сопоставление параметров массы папиллярных мышц ЛЖ и процентного соотношения массы папиллярных мышц к ММ ЛЖ между группами с семейной и спорадической формами заболевания.
Сокращения: ИМПМ — индексированная масса папиллярных мышц, ЛЖ — левый желудочек.

Примечательно, что наличие миокардиального фиброза и его выраженность не имели связи с выраженностью некомпактности миокарда: индексированной массой папиллярных мышц и соотношения их массы с общей ММ ЛЖ. Ожидаемо, не было выявлено взаимосвязи между наличием миокардиального фиброза и выполнением критериев некомпактности Jacquier и Grothoff. Тем не менее была обнаружена взаимосвязь между наличием миокардиального фиброза и ИКДО ЛЖ перед проведением СРТ (p=0,01): пациенты без миокардиального фиброза имели более высокие показали объема ЛЖ (рис. 5).

Примеры пациентов с различной степенью выраженности миокардиального фиброза показаны на рисунке 6.

Таким образом, наличие миокардиального фиброза явилось фактором, предрасполагающим к недостаточному ответу на СРТ, и эта закономерность имела связь с выраженностью фиброза. Пациенты без миокардиального фиброза имели большую выраженность дилатации ЛЖ, однако отвечали на СРТ лучше, чем пациенты с миокардиальным фиброзом.

Таблица 5
Количество пациентов с семейной формой НМЛЖ в каждой из подгрупп

	Семейная форма	Несемейная форма
Ответчики	0	4
Супер-ответчики	2	12
Неответчики	6	2

Семейная форма НМЛЖ

В выборке присутствовало 8 пациентов с генетической формой НМЛЖ, распределение их по подгруппам показано в таблице 5.

Анализ полученных данных, проведенный методом ANOVA, показал, что семейная форма заболевания являлась независимым фактором, ухудшавшим вероятность ответа на СРТ (p<0,01).

Сравнение групп с семейной и спорадической формами заболевания по основным МР-параметрам морфологии методом ANOVA показало, что у пациентов с семейной формой НМЛЖ отмечалась значимо большая индексированная масса папиллярных мышц ЛЖ и их процентное отношение к ММ ЛЖ (p=0,003) (рис. 7). У пациентов с семейной формой заболевания отмечалось значимо более частое выполнение критериев некомпактности Grothoff (p=0,01).

Таким образом, у пациентов с семейной формой заболевания отмечались более выраженные признаки некомпактности миокарда и меньшая вероятность ответа на СРТ.

Долгосрочное наблюдение за пациентами после проведения СРТ

Динамика состояния пациентов, включенных в исследование, отслеживается до настоящего времени;

у ряда пациентов из выборки произошли неблагоприятные сердечно-сосудистые события (прогрессирование ХСН, возникновение новых нарушений ритма сердца, тромбоэмболические события, трансплантация сердца, летальный исход). По состоянию на февраль 2024г четверо пациентов умерли от сердечно-сосудистых причин: один в группе ответчиков, один — в группе супер-ответчиков, двое — в группе неответчиков. Различия по количеству прочих неблагоприятных событий между группами пациентов не достигли статистической значимости.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что более часто отвечают на проведение СРТ пациенты с НМЛЖ старшего возраста, имеющие меньшую выраженность некомпактности (соотношение массы папиллярных мышц к общей ММ ЛЖ) и большие значения ИКДО ЛЖ.

Наличие миокардиального фиброза и его выраженность не имеют связи с выраженностью некомпактности миокарда. Тем не менее наличие миокардиального фиброза является важным предиктором отсутствия ответа на СРТ. Выявлено, что у пациентов с фиброзом исходный ИКДО ЛЖ был выше, чем у пациентов без фиброза, однако ответ на СРТ был хуже у пациентов с фиброзом. Выявлена значимая обратная взаимосвязь между повышением ФВ ЛЖ, наличием и выраженностью миокардиального фиброза; при этом обращает на себя внимание отсутствие значимой взаимосвязи между снижением ИКДО ЛЖ и наличием миокардиального фиброза.

Помимо миокардиального фиброза, предиктором плохого ответа на СРТ явилась семейная форма НМЛЖ: показано, что у таких пациентов отмечается значимо большая выраженность некомпактности и меньшая вероятность ответа на СРТ.

Стоит отметить, что в группах ответчиков и супер-ответчиков было больше женщин, чем мужчин (суммарно в двух названных группах 11 женщин и 8 мужчин), в то время как в группе неответчиков количество мужчин и женщин было равным. Это соотносится с литературными данными, свидетельствующими о более значимом улучшении систолической функции у женщин по сравнению с мужчинами [7].

Известно, что эффективность СРТ у пациентов с ХСН и нарушением внутрижелудочковой проводимости в отношении снижения количества госпитализаций и смертности по поводу ХСН доказана в случаях как ишемических, так и неишемических КМП [4], однако по показателям улучшения систолической функции ЛЖ и его обратного ремоделирования пациенты с неишемической КМП достигают лучших результатов по сравнению с пациентами с ишемической КМП [8-10]. В число неишемических КМП в упоминаемых исследованиях включались гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная, аритмогенная КМП и НМЛЖ. В настоящем исследовании, включавшем только пациентов с НМЛЖ, подтверждено, что большинство пациентов с ХСН отвечают на СРТ: ответчики составили 69,2% от группы, при этом 77,8% ответчиков были супер-ответчиками. Схожие результаты можно встретить в литературе [11, 12].

Одной из основных проблем, связанных с СРТ, является неполный ответ на нее у части пациентов с НМЛЖ. Как отмечалось ранее, ответ на ресинхронизирующую терапию во многом связан с критериями отбора пациентов.

В отношении определения групп пациентов, для которых СРТ наиболее эффективна, интерес представляет работа Bertini M, et al. [11], в которой сравнивалась эффективность СРТ между группами пациентов с дилатационной КМП (ДКМП) и изолированной НМЛЖ и с ДКМП без признаков НМЛЖ; было выявлено, что на ресинхронизирующую терапию лучше отвечают пациенты из первой группы. Предположительно, это связано с тем, что повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ может являться отчасти компенсаторным механизмом, позволяющим увеличить кровоснабжение миокарда в условиях сниженной сократительной функции. Такие механизмы адаптации развиваются в течение длительного периода, т.е. должны чаще встречаться среди пациентов старшего возраста, что согласуется с данными, полученными в ходе настоящего исследования о том, что пациенты старшего возраста лучше отвечают на СРТ. Есть предположение, что перспектива ответа на СРТ лучше в случаях, когда повышенная трабекулярность хотя бы частично носит вторичный характер, т.е. является ответом миокарда на систолическую недостаточность, а не представляет собой первичный генетический фенотип. Ранее в литературе сообщалось, что сегменты, удовлетворяющие критериям некомпактности, у пациентов с ДКМП имеют лучшие показатели локальной сократимости по сравнению с сегментами без признаков некомпактности [13]. Таким образом, СРТ достигает лучших результатов у пациентов с вторичной природой повышенной трабекулярности. По-видимому, именно среди таких пациентов отмечается снижение выраженности некомпактности при динамическом наблюдении после проведения СРТ; об этом сообщали Bertini M, et al., Qui Q, et al., Stöllberger C, et al., при этом последние описали случай полного регресса некомпактности миокарда после СРТ у пациента с нейромышечным заболеванием [14].

Парадоксально на этом фоне выглядит полученный в данной работе результат о том, что среди ответчиков выраженность некомпактности миокарда (соотношение массы некомпактного миокарда к об-

щей ММ) была меньше, чем среди неответчиков. Этот результат можно объяснить тем, что среди пациентов с наибольшей выраженностью некомпактности (11 пациентов с индексированной массой некомпактного миокарда >30 г/м^2) в основном встречались молодые пациенты (средний возраст 46,0 лет), некомпактность у которых, более вероятно, носила первичный генетический характер и не являлась результатом длительной адаптации сердца к нарушениям гемодинамики. О последнем свидетельствует тот факт, что у 8 из 11 пациентов отмечалась семейная форма заболевания.

В литературе имеются сведения о предиктивной роли миокардиального фиброза у пациентов с наличием показаний к проведению СРТ [15-17], однако имеющиеся на сегодняшний день исследования недостаточно охватывают популяцию пациентов с НМЛЖ. Так, исследование Chen Zh, et al., включавшее пациентов с ишемической КМП, показало, что при наличии рубцовых изменений миокарда снижается вероятность обратного ремоделирования ЛЖ под влиянием СРТ [18]. Эти сведения были подтверждены в работе Duchenne J, et al., где большее число неответчиков на СРТ отмечалось среди пациентов с наличием рубцового поражения миокарда, а также была показана корреляция между выраженностью рубцового поражения ЛЖ в процентах и обратным ремоделированием миокарда ЛЖ [19]. Что касается неишемической КМП, наибольшее количество исследований посвящено изучению взаимосвязи миокардиального фиброза и исхода СРТ у пациентов с ДКМП. Так, исследование Song Y, et al. показало, что у пациентов с миокардиальным фиброзом вероятность развития неблагоприятных событий выше, чем у пациентов без фиброза [15]. Также у пациентов с фиброзом реже отмечалось обратное ремоделирование миокарда ЛЖ, а именно данный параметр является предиктором сердечно-сосудистых осложнений и смертности [20]. Примечательно, что у пациентов с ДКМП и фиброзом, а также у пациентов с ишемической КМП отмечалась схожая вероятность неблагоприятных исходов при длительном наблюдении. При отсутствии интрамиокардиального фиброза у пациентов с ДКМП вероятность неблагоприятных исходов была значимо ниже. В другом исследовании Ahmed W, et al., включавшем пациентов с ишемической и неишемической КМП, соотношение массы миокардиального фиброза к ММ ЛЖ >36,5% было ассоциировано с отсутствием ответа на СРТ с чувствительностью 81,8% и специфичностью 68,4%. Было выявлено, что локализация фиброза в заднелатеральной части ЛЖ, т.е. в зоне типичного расположения электродов при СРТ, вызывает дополнительное уменьшение вероятности ответа на терапию, а отсутствие фиброза в указанной локализации коррелировало с ответом на СРТ [21].

Также в литературе имеются сведения о том, что диффузный мелкоочаговый миокардиальный фиброз так же как и крупноочаговый может являться предиктором неблагоприятного исхода СРТ. В частности, исследование Höke U, et al. показало, что мелкоочаговый миокардиальный фиброз у пациентов с неишемической КМП, определенный с применением методики Т1-картирования, ассоциирован с меньшим обратным ремоделированием ЛЖ после СРТ [22]. Это может указывать на вероятные необратимые изменения миокарда ЛЖ на молекулярном уровне, которые не могут быть скорректированы проведением СРТ и требуют иных терапевтических подходов.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты касательно роли миокардиального фиброза в определении вероятности ответа на СРТ во многом согласуются с более ранними литературными данными, что может расширить возможности использования метода МРТ при определении показаний к проведению СРТ. Важно, что выраженность диссинхронии желудочков (длительности QRS) была одинаковой у пациентов с фиброзом и без него, однако ответ на СРТ был хуже в группе пациентов с фиброзом. Это позволяет предположить, что влияние фиброза на обратное ремоделирование ЛЖ после проведения СРТ не зависит от диссинхронии и опосредовано иными механизмами. Миокардиальный фиброз замещает жизнеспособные миофибриллы, в результате чего снижается количество функциональных единиц миокарда, повышается жесткость сохранных участков миокарда и снижается сократительная способность желудочка.

В современных клинических рекомендациях по проведению СРТ среди значимых предикторов ответа на терапию обозначены длительность QRS, наличие блокады левой ножки пучка Гиса и ФВ ЛЖ ⩽35%. Однако данные показатели не позволяют производить прецизионный отбор пациентов на СРТ [4]. Как показывают результаты настоящего исследования, использование методики МРТ может позволить увеличить эффективность отбора пациентов за счет выявления ряда факторов, ассоциированных с плохим или недостаточным ответом на терапию.

Ограничения исследования. Настоящее исследование имеет ограничения, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Во-первых, оно было обсервационным и не включало группу контроля, составленную из пациентов, получавших только медикаментозное лечение. По этой причине невозможно достоверно установить, что пациенты с миокардиальным фиброзом не получают положительного эффекта от СРТ. Во-вторых, количество пациентов с миокардиальным фиброзом было относительно небольшим. В-третьих, не проводился анализ влияния выраженности и локализации миокардиального фиброза на эффективность СРТ. Также не учи-

тывалось возможное наличие диффузного интрамиокардиального фиброза ввиду отсутствия в протоколе МР-сканирования последовательностей в режиме Т1-картирования.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования была выявлена дополнительная роль МРТ в предсказании ответа на СРТ у пациентов НМЛЖ и ХСН. Было установлено, что такие параметры, полученные при анализе данных МРТ сердца, как миокардиальный фиброз, выраженность некомпактности миокарда и индексированный объем ЛЖ, могут предсказывать эффективность СРТ. На основании данной работы и предыдущих исследований можно предложить использовать данные МРТ в комплексном наборе параметров, применяемых для определения показаний к СРТ. Возможно, такая модификация критериев отбора приведет к снижению количества пациентов, которым СРТ не принесет пользы.

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

Литература/References

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
2. Mershina EA, Myasnikov RP, Kulikova OV, et al. Noncompact cardiomyopathy of the left ventricle: peculiarities of clinical course and possibilities of diagnostics. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2015;11(6):638-42. (In Russ.) Мершина Е.А., Мясников Р.П., Куликова О.В. и др. Некомпактная кардиомиопатия левого желудочка: особенности клинического течения и возможности диагностики. Рациональная Фармакотерапия В Кардиологии. 2015;11(6):638-42. doi:10.20996/1819-6446-2015-11-6-638-642.
3. Polyak ME, Mershina EA, Zaklyazminskaya EV. Non-compaction left ventricle myocardium: a symptom, syndrome or development variation? Russian Journal of Cardiology. 2017;(2):106-13. (In Russ.) Поляк М.Е., Мершина Е.А., Заклязьминская Е.В. Некомпактный миокард левого желудочка: симптом, синдром или вариант развития? Российский кардиологический журнал. 2017;(2):106-13. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-106-113.
4. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):5159. (In Russ.) 2021 Рекомендации ESC по электрокардиостимуляции и сердечной ресинхронизирующей терапии. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):5159. doi:10.15829/1560-4071-2022-5159.
5. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. Lancet. 2015;386(9995):813-25. doi:10.1016/S0140-6736(14)61282-4.
6. Kulikova O, Myasnikov R, Mershina E, et al. Familial left ventricular noncompaction: phenotypes and clinical course. Results of the multicenter registry. Therapeutic archive. 2021;93(4):381-8. (In Russ.) Куликова О.В., Мясников Р.П., Мершина Е.А. и др. Семейная форма некомпактной кардиомиопатии: типы ремоделирования миокарда, варианты клинического течения. Результаты многоцентрового регистра. Терапевтический архив. 2021;93(4):381-8. doi:10.26442/00403660.2021.04.200677.
7. Enina TN, Kuznetsov VA, Soldatova AM, et al. Gender in cardiac resynchronisation therapy. J Cardiovasc Thorac Res. 2018;10(4):197-202. doi:10.15171/jcvtr.2018.34.
8. Shanks M, Delgado V, Bax JJ. Cardiac Resynchronization Therapy in Non-Ischemic Cardiomyopathy. J Atr Fibrillation. 2016;8(5):1362. doi:10.4022/jafib.1362.
9. Sidhu K, Castrini AI, Parikh V, et al. The response to cardiac resynchronization therapy in LMNA cardiomyopathy. Eur J Heart Fail. 2022;24(4):685-93. doi:10.1002/ejhf.2463.
10. Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, et al. Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. J Arrhythm. 2017;33(5):410-6. doi:10.1016/j.joa.2017.03.002.
11. Bertini M, Ziacchi M, Biffi M, et al. Effects of cardiac resynchronisation therapy on dilated cardiomyopathy with isolated ventricular non-compaction. Heart Br Card Soc. 2011;97(4):295-300. doi:10.1136/hrt.2010.211607.
12. Qiu Q, Chen YX, Mai JT, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodeling and dyssynchrony in patients with left ventricular noncompaction and heart failure. Int J Cardiovasc Imaging. 2015;31(2):329-37. doi:10.1007/s10554-014-0568-8.
13. Lofiego C, Biagini E, Ferlito M, et al. Paradoxical contributions of non-compacted and compacted segments to global left ventricular dysfunction in isolated left ventricular noncompaction. Am J Cardiol. 2006;97(5):738-41. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.109.
14. Stöllberger C, Keller H, Finsterer J. Disappearance of left ventricular hypertrabeculation/noncompaction after biventricular pacing in a patient with polyneuropathy. J Card Fail. 2007;13(3):211-4. doi:10.1016/j.cardfail.2006.11.007.
15. Song Y, Chen X, Yang K, et al. Cardiac MRI-derived Myocardial Fibrosis and Ventricular Dyssynchrony Predict Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Radiol Cardiothorac Imaging. 2023;5(5):e220127. doi:10.1148/ryct.220127.
16. Nguyên UC, Claridge S, Vernooy K, et al. Relationship between vectorcardiographic QRS area, myocardial scar quantification, and response to cardiac resynchronization therapy. J Electrocardiol. 2018;51(3):457-63. doi:10.1016/j.jelectrocard.2018.01.009.
17. Beltrami M, Galluzzo A, Brocci RT, et al. The role of fibrosis, inflammation, and congestion biomarkers for outcome prediction in candidates to cardiac resynchronization therapy: is 'response' the right answer? Front Cardiovasc Med. 2023;10:1180960. doi:10.3389/fcvm.2023.1180960.
18. Chen Z, Ma X, Gao Y, et al. Cardiac magnetic resonance-derived myocardial scar is associated with echocardiographic response and clinical prognosis of left bundle branch area pacing for cardiac resynchronization therapy. Europace. 2023;25(11):euad326. doi:10.1093/europace/euad326.
19. Duchenne J, Larsen CK, Cvijic M, et al. Mechanical Dyssynchrony Combined with Septal Scarring Reliably Identifies Responders to Cardiac Resynchronization Therapy. J Clin Med. 2023;12(18):6108. doi:10.3390/jcm12186108.
20. Yu CM, Bleeker GB, Fung JWH, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. Circulation. 2005;112(11):1580-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.538272.
21. Ahmed W, Samy W, Tayeh O, et al. Left ventricular scar impact on left ventricular synchronization parameters and outcomes of cardiac resynchronization therapy. Int J Cardiol. 2016;222:665-70. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.158.
22. Höke U, Khidir MJH, van der Geest RJ, et al. Relation of Myocardial Contrast-Enhanced T1 Mapping by Cardiac Magnetic Resonance to Left Ventricular Reverse Remodeling After Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2017;119(9):1456-62. doi:10.1016/j.amjcard.2017.01.023.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6113
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6113
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Сопоставление морфо-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии с результатами генетического исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией

Гагарина Е. В.[1,2], Мершина Е. А.[1], Чумакова О. С.[3], Мясников Р. П.[2], Куликова О. В.[2], Кудрявцева М. М.[2], Синицын В. Е.[1]

Цель. Проанализировать данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) в зависимости от результатов генетического тестирования.

Материал и методы. В исследование были включены 83 пациента с диагнозом ГКМП (39 мужчин, 44 женщины, средний возраст 50,4±14,9 лет), не имевших противопоказаний к проведению МРТ. МРТ сердца проводилась на томографах с напряжением поля 1,5 Тл и 3 Тл с использованием стандартного протокола. У 41 пациента проведено Т1- и Т2-картирование, подсчитана фракция внеклеточного объема. Всем пациентам выполнено генетическое исследование с оценкой генов саркомера, двух несаркомерных генов, ассоциированных с ГКМП, и генов синдромных заболеваний (фенокопий ГКМП).

Результаты. У 49 (59%) из 83 пациентов получены положительные результаты генетического тестирования: *MYBPC3* 29%, *MYH7* 17%, *TPM1* 5%, *FLNC* 4%, *MYL2* 2%, *TNNC1* 1%, *TNNI3* 1% (группа генотип-положительных (G+)). У 34 (41%) пациентов получены отрицательные результаты генетического тестирования (группа генотип-отрицательных (G-)).

В группе G- пациенты по сравнению с G+ были достоверно старше (57,7±12,9 vs 45,3±14,2 лет, p<0,05), с меньшей толщиной стенок левого желудочка (ЛЖ) (18,9±4,2 vs 21,3±5,9 мм, p<0,05), более высокой фракцией выброса ЛЖ (70,5±10,7 vs 64,7±10,4%, p<0,05).

Сравнение параметров фиброза миокарда между группами показало значимо меньшую частоту выявления отсроченного контрастирования в группе G-, а в случае его наличия выраженность фиброзных изменений, которая оценивалась как процент фиброза от общей массы миокарда ЛЖ, была значительно ниже, чем в группе G+ (71% vs 92%; 5,0±8,0% vs 11,4±9,0%, соответственно, p<0,05). При анализе G+ пациентов в зависимости от выявленных мутаций достоверной разницы по выраженности фиброза между группами не обнаружено.

Заключение. У больных с ГКМП положительный генетический анализ вне зависимости от пораженного гена ассоциирован с большей выраженностью фиброза по данным МРТ, что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

Ключевые слова: кардиомиопатия, гипертрофия, магнитно-резонансная томография, картирование, фиброз.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания МГУ.

[1]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; [2]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [3]ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.

Гагарина Е. В.* — врач-рентгенолог, м.н.с., Медицинский научно-образовательный центр, ORCID: 0000-0003-3629-0591, Мершина Е. А. — к.м.н., зав. отделением рентгенодиагностики с кабинетами КТ и МРТ, доцент кафедры лучевой диагностики Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-1266-4926, Чумакова О. С. — к.м.н., врач-кардиолог, доцент кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0003-2373-1183, Мясников Р. П. — к.м.н., врач-кардиолог, в.н.с., ORCID: 0000-0002-9024-5364, Куликова О. В. — к.м.н., врач-кардиолог, н.с., ORCID: 0000-0002-3138-054X, Кудрявцева М. М. — врач-кардиолог, м.н.с., ORCID: 0000-0001-8846-8481, Синицын В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лучевой диагностики и терапии Факультета Фундаментальной Медицины, ORCID: 0000-0002-5649-2193.

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

ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МРТ —магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume).

Рукопись получена 31.08.2024
Рецензия получена 28.09.2024
Принята к публикации 08.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Гагарина Е. В., Мершина Е. А., Чумакова О. С., Мясников Р. П., Куликова О. В., Кудрявцева М. М., Синицын В. Е. Сопоставление морфо-функциональных изменений сердца по данным магнитно-резонансной томографии с результатами генетического исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6113. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6113. EDN VBOLBZ

Comparison of cardiac morphological and functional changes according to magnetic resonance imaging with the genetic testing data in patients with hypertrophic cardiomyopathy

Gagarina E. V.[1,2], Mershina E. A.[1], Chumakova O. S.[3], Myasnikov R. P.[2], Kulikova O. V.[2], Kudryavtseva M. M.[2], Sinitsyn V. E.[1]

Aim. To analyze the data of cardiac magnetic resonance imaging (MRI) of patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) depending on the results of genetic testing.

Material and methods. The study included 83 patients with a diagnosis of HCM (39 men, 44 women, mean age 50,4±14,9 years) who had no contraindications to MRI. Cardiac MRI was performed on 1,5 T and 3 T MRI systems using a standard protocol. T1 and T2 mapping was performed in 41 patients, and the extracellular volume fraction was estimated. All patients underwent genetic testing with assessment of sarcomeric genes, two non-sarcomeric genes associated with HCM, and genes of syndromic diseases (HCM phenocopies).

Results. Positive results of genetic testing were obtained in 49 (59%) of 83 patients: *MYBPC3* 29%, *MYH7* 17%, *TPM1* 5%, *FLNC* 4%, *MYL2* 2%, *TNNC1* 1%, *TNNI3* 1% (genotype-positive group (G+)). Negative results of genetic testing were obtained in 34 (41%) patients (genotype-negative group (G-)). In the G- group, patients were significantly older than in G+ (57,7±12,9 vs 45,3±14,2 years, p<0,05), with a smaller left ventricular (LV) wall thickness (18,9±4,2 vs 21,3±5,9 mm, p<0,05), and a higher LV ejection fraction (70,5±10,7 vs 64,7±10,4%, p<0,05). Comparison of myocardial fibrosis parameters between the groups showed a significantly lower incidence of delayed contrast enhancement in the G- group, and in its presence, the fibrosis severity, which was assessed as the fibrosis percentage from the total

LV mass, was significantly lower than in the G+ group (71% vs 92%; 5,0±8,0% vs 11,4±9,0%, respectively, p<0,05). When analyzing G+ patients depending on the identified mutations, no significant difference in the severity of fibrosis was found between the groups.

Conclusion. In patients with HCM, a positive genetic analysis, regardless of the affected gene, is associated with a greater severity of fibrosis according to MRI data, which indicates a less favorable prognosis.

Keywords: cardiomyopathy, hypertrophy, magnetic resonance imaging, mapping, fibrosis.

Relationships and Activities. The study was carried out within the State Assignment of Moscow State University.

[1]Lomonosov Moscow State University, Moscow; [2]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [3]Central State Medical Academy of the Administrative Directorate of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Gagarina E.V.* ORCID: 0000-0003-3629-0591, Mershina E.A. ORCID: 0000-0002-1266-4926, Chumakova O.S. ORCID: 0000-0003-2373-1183, Myasnikov R.P. ORCID: 0000-0002-9024-5364, Kulikova O.V. ORCID: 0000-0002-3138-054X, Kudryavtseva M.M. ORCID: 0000-0001-8846-8481, Sinitsyn V.E. ORCID: 0000-0002-5649-2193.

*Corresponding author:
evgenia_ryzhkova@list.ru

Received: 31.08.2024 **Revision Received:** 28.09.2024 **Accepted:** 08.10.2024

For citation: Gagarina E.V., Mershina E.A., Chumakova O.S., Myasnikov R.P., Kulikova O.V., Kudryavtseva M.M., Sinitsyn V.E. Comparison of cardiac morphological and functional changes according to magnetic resonance imaging with the genetic testing data in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6113. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6113. EDN VBOLBZ

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из самых распространенных кардиомиопатий и представляет собой генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого и/или правого желудочка.
- Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет оценить структуры сердца и выраженность фиброза миокарда при ГКМП.

Что добавляют результаты исследования?

- Проанализированы данные МРТ сердца пациентов с ГКМП в зависимости от результатов генетического тестирования.
- Выявлено, что у больных с ГКМП положительный генетический анализ вне зависимости от пораженного гена ассоциирован с большей выраженностью фиброза по данным МРТ, что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

Key messages

What is already known about the subject?

- Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is one of the most common cardiomyopathies, which has a genetic origin and characterized by left and/or right ventricular hypertrophy.
- Magnetic resonance imaging (MRI) allows us to evaluate the cardiac structure and myocardial fibrosis severity in HCM.

What might this study add?

- The cardiac MRI of patients with HCM were analyzed depending on the genetic testing data.
- In patients with HCM, a positive genetic analysis, regardless of the affected gene, is associated with a greater severity of fibrosis according to MRI, which indicates a less favorable prognosis.

Термин "кардиомиопатия" был предложен W. Brigden в 1956г, чтобы объединить группу заболеваний сердца неопределенной этиологии с первичным поражением миокарда при отсутствии атеросклеротических изменений коронарных артерий [1].

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является одной из самых распространенных кардиомиопатий и представляет собой генетически обусловленное заболевание миокарда, характеризующееся гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ) ⩾15 мм и/или правого желудочка (ПЖ), чаще асимметрического характера за счет утолщения межжелудочковой перегородки, что не может объясняться исключительно повышением нагрузки давлением, и возникающее при отсутствии другого сердечного или системного заболевания, метаболического или полиорганного синдрома, связанного с гипертрофией ЛЖ.

Частота встречаемости ГКМП в популяции по данным разных источников варьирует от 1:500 до 1:200. Четкой географической, этнической или половой структуры распределения ГКМП в настоящее время не выявлено.

ГКМП может манифестировать в любом возрасте, от младенчества до глубокой старости (с первых дней до 90 и более лет); при этом средний возраст пациентов при установке диагноза составляет 30-40 лет [2]. ГКМП характеризуется широким спектром клинических проявлений. Так, многие пациенты ведут нормальный образ жизни, без ограничений физической нагрузки [3, 4]. Однако есть пациенты, пред-

ставляющие группу риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, таких как сердечная недостаточность (СН), фибрилляция предсердий, эмболические инсульты и внезапная сердечная смерть (ВСС) вследствие желудочковых нарушений ритма. В основе развития тех или иных клинических симптомов при ГКМП лежат различные патофизиологические механизмы: диастолическая дисфункция ЛЖ, обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ) с развитием гемодинамически значимой митральной регургитации, внутрижелудочковая обструкция, микроваскулярная ишемия, нарушения ритма сердца [5].

Так как ГКМП — это заболевание, преимущественно обусловленное мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, согласно существующим рекомендациям, обязательным при генетическом тестировании является анализ следующих 8 генов: *MYH7*, *MYBPC3*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *MYL2*, *MYL3* и *ACTC1*. ГКМП-ассоциированный вариант одного из этих генов выявляется в 30% спорадических случаев и в 60% семейных случаев ГКМП. Неблагоприятная роль наличия патогенных вариантов в генах саркомера в отношении развития желудочковых аритмий, тяжелой СН и фибрилляции предсердий была продемонстрирована в крупнейшем международном регистре ГКМП SHARE (Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry), включившем в себя 2763 генотипированных больных [6]. Результаты регистра SHARE послужили основанием для включения данных генетического анализа генов саркомера в Европейские рекомендации по профилактике ВСС 2022г [7]. Около 40% пациентов с клинически установленным диагнозом ГКМП не имеют семейного анамнеза заболевания и не обнаруживают саркомерных мутаций, а прогноз у них не хуже, чем в общей популяции [8]. Продолжающийся поиск причин развития заболевания у саркомер-негативных больных приводит к открытию новых несаркомерных генов, патогенные варианты в которых также ассоциированы с развитием ГКМП [9], хотя доля таких больных мала. В последнее десятилетие активно исследуется полигенная теория развития ГКМП, предполагающая участие и негенетических факторов, таких как артериальная гипертензия и ожирение, в формировании фенотипа больных. Таким образом, есть все основания изучать новые маркеры ГКМП с учетом данных генетического анализа.

Осложнения ГКМП в значительной степени могут объясняться фиброзом миокарда, который более выражен у больных с мутациями в генах саркомера, чем без них [10].

Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография (МРТ) является не только "золотым стандартом" в оценке структур сердца, но и позволяет неинвазивно оценивать наличие, локализацию и выраженность как заместительного (рубцового), так и диффузного фиброза. Характеристики заместительного фиброза, получаемые с помощью МРТ, помогают в дифференциальной диагностике ГКМП и других заболеваний, сопровождающихся утолщением миокарда ЛЖ, оценке риска ВСС и показаний к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), что, как и результаты генетики, учтено в современных рекомендациях [11]. Визуализация заместительного фиброза проводится с помощью отсроченного контрастирования с использованием гадолиний-содержащих контрастных препаратов. Более молодые технологии, такие как Т1-картирование с определением фракции внеклеточного объема (extracellular volume, ECV) и Т2-картирование позволяют выявлять диффузный (или интерстициальный) фиброз миокарда и диффузный отек миокарда, соответственно. Данные по прогностическому значению этих параметров пока только изучаются.

Целью исследования было проанализировать данные МРТ сердца пациентов с ГКМП и сопоставить их с результатами генетического тестирования.

Материал и методы

В исследование было включено 83 пациента с диагнозом ГКМП (39 мужчин, 44 женщины, средний возраст 50,4±14,9 лет), не имевших противопоказаний к проведению МРТ и подвергшихся генотипированию.

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

Диагноз ГКМП устанавливался в специализированных для работы с кардиомиопатиями медицинских учреждениях на основании действующих рекомендаций [2, 11].

Наличие обструкции ВТЛЖ, определяемого как градиент давления в ВТЛЖ ⩾30 мм рт.ст., устанавливали по данным эхокардиографии. Наличие обструкции также оценивалось по данным МРТ, при наличии высокоскоростного низкоинтенсивного потока в области ВТЛЖ. Градиент давления в ВТЛЖ также может быть измерен при помощи методики фазово-контрастной МРТ, однако количественная его оценка не входила в задачи настоящего исследования.

МРТ сердца проводилась на томографах с напряжением поля 1,5 Тл и 3 Тл (Siemens Medical Solutions, Германия) с использованием стандартного протокола, включавшего кино-изображения по короткой и длинной осям ЛЖ и ПЖ и отсроченное контрастирование гадолиний-содержащими препаратами.

У 41 пациента в дополнение к стандартному протоколу было выполнено мультипараметрическое картирование, включавшее нативное Т1- и Т2-картирование, а также оценку ECV. Для оценки ECV использовались расчетные показатели гематокрита [12]. Для оценки объемных характеристик желудочков, массы миокарда, выраженности заместительного фиброза миокарда и расчета процента фиброза от общей массы миокарда ЛЖ использовали программу cvi42 [13].

Анализ результатов МРТ исследований проводился двумя исследователями независимо друг от друга. В ходе анализа проводилась оценка структур сердца, функции камер сердца и клапанного аппарата, наличия повышенной трабекулярности и клефт ЛЖ.

Повышенная трабекулярность определялась как повышение соотношения слоя некомпактного миокарда к слою компактного миокарда >2,3 в конце диастолы в проекциях по длинной оси ЛЖ [14].

Под клефтой понималась "расщелина" вдоль мышечных волокон стенки ЛЖ [15].

Всем пациентам было проведено генетическое исследование с оценкой генов саркомера, двух несаркомерных генов, ассоциированных с ГКМП, и генов синдромных заболеваний, маскирующихся под ГКМП (фенокопий), таких как болезни Фабри и Данон, и прочие: *ALPK3*, *ACTC1*, *DES*, *FLNC*, *GLA*, *LAMP2*, *MYBPC3*, *MYH7*, *MYL2*, *MYL3*, *PLN*, *PRKAG2*, *PTPN11*, *TNNC1*, *TNNI3*, *TNNT2*, *TPM1*, *TTR*. Секвенирование и интерпретация результатов генетического анализа проводились в сертифицированных лабораториях, доступных на момент обследования пациентов.

Статический анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA. Для сравнительного анализа данных, полученных в двух группах, использовали U критерий Манна-Уитни, в нескольких группах — непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Сравнение частот признака в двух не связанных группах проводилось с помощью метода таблиц 2×2 с использованием критерия Фишера. Статистически значимыми считались значения $p<0,05$. Результаты представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD).

Результаты

Положительные результаты генетического тестирования получены у 49 из 83 пациентов (59%), из них 22 мужчины, 27 женщин, средний возраст 45,3±14,2 лет. Патогенные и вероятно патогенные варианты (мутации) были выявлены в следующих генах: *MYBPC3* у 24 пациентов, *MYH7* у 14 пациентов, *TPM1* у 4 пациентов, *FLNC* у 3 пациентов, *MYL2* у 2 пациентов, *TNNC1* у 1 пациента, *TNNI3* у 1 пациента (рис. 1). Ни у одного больного вариантов в генах фенокопий ГКМП найдено не было. Пациенты с выявленными генетическими вариантами были отнесены к группе генотип-положительных (G+).

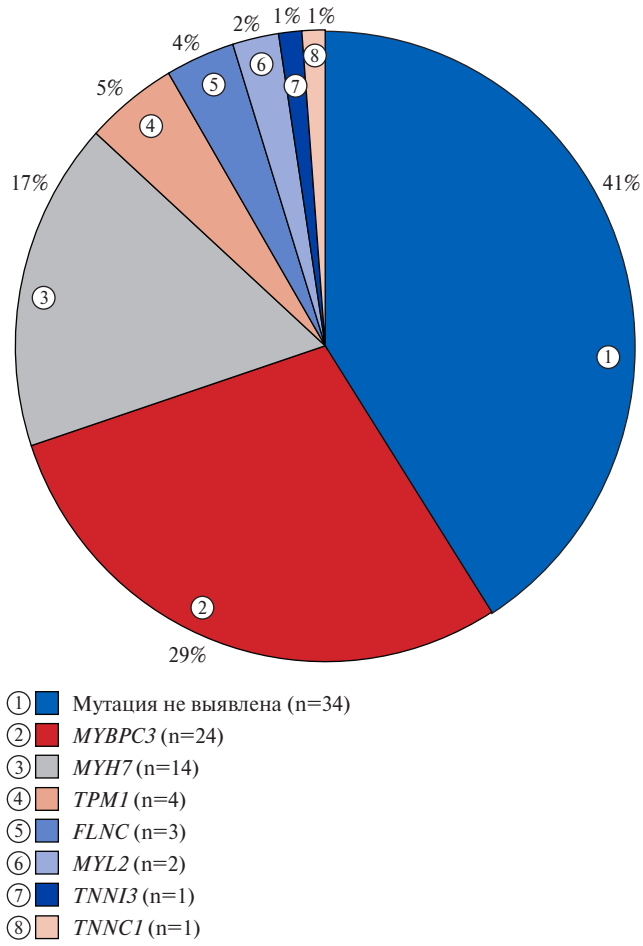


Рис. 1. Результаты генетического тестирования.

У 34 (41%) пациентов (17 мужчин, 17 женщин, средний возраст 57,7±12,9 лет) были получены отрицательные результаты генетического тестирования. Эти пациенты сформировали группу генотип-отрицательных (G-) случаев.

Сравнение клинических и МРТ параметров между больными из G+ и G- групп приведено в таблице 1.

В группе G- пациенты были достоверно старше, с меньшей толщиной стенок ЛЖ, более высокой фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, чаще встречались признаки обструкции ВТЛЖ. Также было отмечено, что в группе G- клефты встречались значительно реже (табл. 1).

Статистически значимой разницы между группами по наличию переднесистолического движения створок митрального клапана, повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ и гипертрофии ПЖ получено не было.

Сравнение параметров фиброза миокарда между группами показало значимо меньшую частоту выявления отсроченного контрастирования в группе G-, а в случае его наличия выраженность фиброзных изменений, которая оценивалась как процент фибро-

Таблица 1

Клинические и МРТ характеристики G+ и G- больных с ГКМП

Показатель	G+ (n=49)	G- (n=34)	p
Возраст, лет	45,3±14,2	57,7±12,9	<0,001
Пол (м/ж), n (%)	22 (44,9)/27 (55,1)	17 (50)/17 (50)	0,66
Индексированная масса миокарда ЛЖ, г/м^2	91,2±31,3	95,0±23,7	0,19
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м^2	65,7±26,8	60,0±14,0	0,39
ФВ ЛЖ, %	64,7±10,4	70,5±10,7	0,006
ФВ ЛЖ <50%, n (%)	2 (4)	2 (6)	1,00
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	21,3±5,9	18,9±4,2	0,051
Клефты, n (%)	17 (35)	3 (9)	0,009
Повышенная трабекулярность полости ЛЖ, n (%)	21 (43)	9 (26)	0,17
Переднесистолическое движение створок митрального клапана, n (%)	16 (33)	16 (47)	0,25
МР-признаки обструкции ВТЛЖ, n (%)	10 (20)	14 (41)	0,051
Наличие фиброза по данным отсроченного контрастирования, n (%)	45 (92)	24 (71)	0,016
Масса фиброза по данным отсроченного контрастирования от общей массы миокарда ЛЖ, %	11,4±9,0	5,0±8,0	<0,001
Масса фиброза по данным отсроченного контрастирования ⩾15%, n (%)	11 (22)	2 (6)	0,064
Гипертрофия миокарда ПЖ, n (%)	12 (24)	5 (15)	0,41
Оценка картирования миокарда	G+ (n=23)	G- (n=18)	p
Время Т1-релаксации, мс	1281,5±52,5	1253,0±34,0	0,09
Время Т2-релаксации, мс	41,5±2,2	40,3±1,4	0,024
ECV	0,35±0,08	0,32±0,05	0,38

Примечание: темным цветом выделены параметры, по которым получены статистически значимые различия между группами.

Сокращения: ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МР — магнитно-резонансный, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume).

Таблица 2

Клинические и МРТ характеристики G+ больных с ГКМП в зависимости от генотипа

Показатель	*MYH7*+ (n=14)	*MYBPC3*+ (n=24)	*MYH7-/MYBPC3-* (n=11)	p
Возраст, лет	39,7±17,7	47,0±12,0	48,5±12,6	0,25
Индексированная ММЛЖ, г/м^2	93,2±31,2	93,7±29,1	83±37,8	0,45
Индексированный конечно-диастолический объем ЛЖ, мл/м^2	59,3±14,7	71,3±34,3	60,8±16,2	0,41
ФВ ЛЖ, %	64,4±7,9	64,7±12,8	65,3±7,6	0,98
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	23,6±7,6	21,7±5,0	17,7±3,9	0,043
Масса фиброза по данным отсроченного контрастирования от общей ММЛЖ, %	10,0±8,1	12,0±8,9	11,6±10,6	0,86
Оценка картирования миокарда	n=7	n=10	n=6	p
Время Т1-релаксации, мс	1297,7±55,5	1271,9±49,3	1278,7±59,1	0,61
Время Т2-релаксации, мс	41,7±1,6	41,4±2,2	41,4±3,1	0,92
ECV	0,39±0,09	0,33±0,08	0,32±0,06	0,68

Примечание: темным цветом выделены параметры, по которым получены статистически значимые различия между группами.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ФВ — фракция выброса, ECV — фракция внеклеточного объема (extracellular volume).

за от общей массы миокарда ЛЖ, была значительно меньше, чем в группе G+ (табл. 1). При анализе данных нативного Т1- и Т2-картирования значения времени Т2-релаксации были достоверно выше в группе G+; значения времени Т1-релаксации были также выше в группе G+, однако статистической значимости эти различия не достигли. Различий по значениям ECV между группами G- и G+ отмечено не было (табл. 1).

Также нами был проведен анализ МРТ-данных среди G+ пациентов в зависимости от выявленных мутаций (табл. 2). Мы выделили 3 группы: 14 пациентов с мутациями в гене *MYH7* (*MYH7*+), 24 пациента с мутациями в гене *MYBPC3* (*MYBPC3*+) и 12 пациентов с мутациями в других генах (*MYH7-/MYBPC3-*). При сравнении было выявлено статистически значимое различие только по максимальной толщине стенки ЛЖ: в группах *MYH7*+ и *MYBPC3*+ толщина миокарда была достоверно выше, чем в группе *MYH7-/MYBPC3-*. По остальным анализируемым параметрам достоверной разницы выявлено не было (табл. 2).

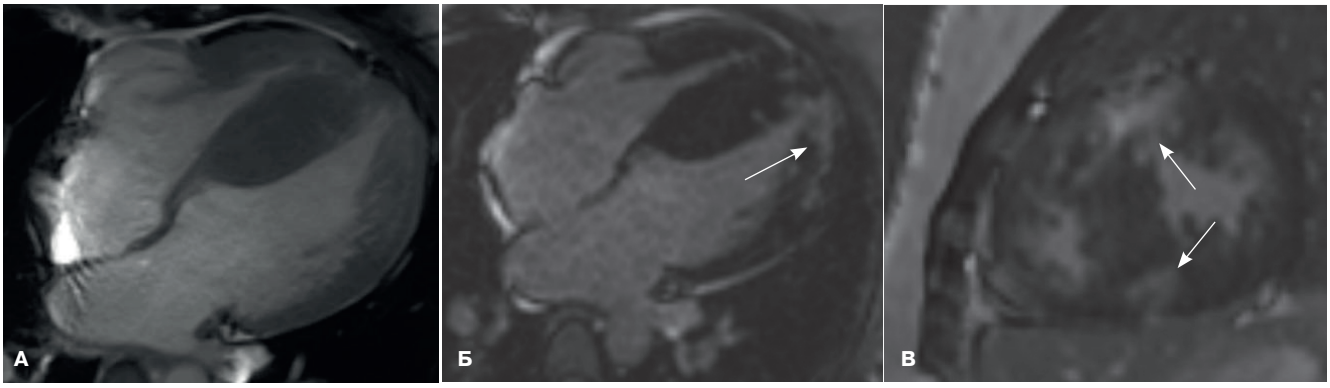


Рис. 2. МРТ сердца пациентки 30 лет с подтвержденной мутацией в гене *MYH7* (G+).
Примечание: толщина межжелудочковой перегородки 25 мм, масса фиброза 20% от массы миокарда ЛЖ, гипертрофия миокарда ПЖ 10 мм, ФВ ЛЖ не снижена (75%), предсердия расширены. **А** — кино-режим, 4-камерная проекция; **Б** — отсроченное контрастирование, 4-камерная проекция; **В** — отсроченное контрастирование, короткая ось. Стрелки указывают на крупные интрамиокардиальные очаги фиброза.

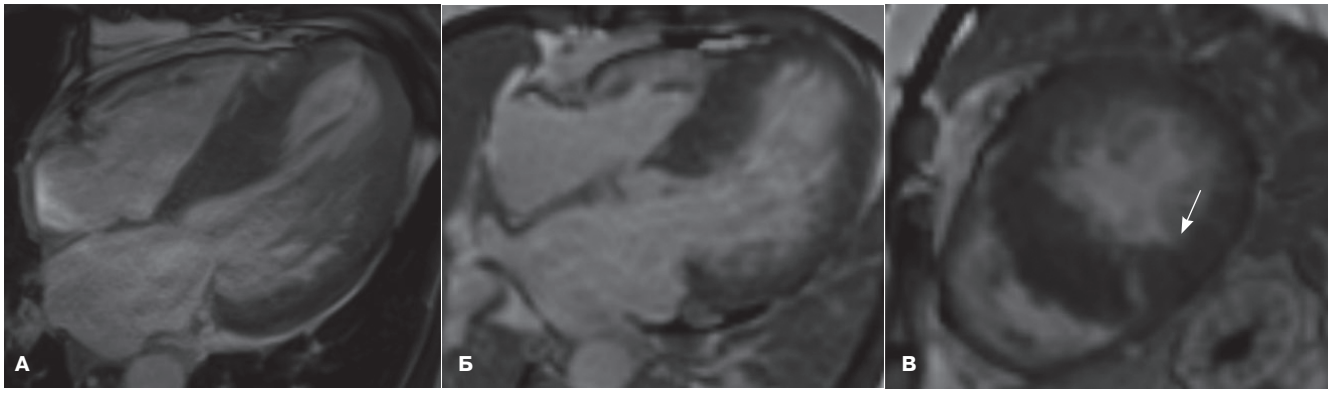


Рис. 3. МРТ сердца пациентки 59 лет без выявленных мутаций (G-).
Примечание: толщина межжелудочковой перегородки 23 мм, масса фиброза 4% от общей массы миокарда ЛЖ, ФВ ЛЖ не снижена (62%), расширение левого предсердия. **А** — кино-режим, 4-камерная проекция; **Б** — отсроченное контрастирование, 4-х камерная проекция; **В** — отсроченное контрастирование, короткая ось. Стрелка указывает на интрамиокардиальный очаг фиброза.

Примеры изображений МРТ сердца пациентов из G+ и G- групп приведены на рисунках 2 и 3.

Обсуждение

В ходе проведенного нами исследования было показано, что пациенты с ГКМП с выявленными патогенными и вероятно патогенными генетическими вариантами (G+), в большинстве случаев несущие мутации в генах саркомера, имеют более ранний дебют заболевания и большую выраженность заместительного фиброза миокарда, большую толщину стенок ЛЖ и меньшую вероятность развития обструкции ВТЛЖ, чем пациенты без выявленных мутаций (G-). Наши результаты согласуются с ранее опубликованными данными [10].

В целом ряде исследований было показано, что выраженность фиброзных изменений при ГКМП коррелирует с частотой развития жизнеугрожающих нарушений ритма сердца. У пациентов с объемом заместительного фиброза ⩾15% от массы миокарда ЛЖ риск развития ВСС в 2 раза выше, это значение является дополнительным показанием для установки ИКД [7, 11]. В нашей группе было 13 больных (16%) с количеством заместительного фиброза ⩾15%, при этом большинство из них (11) были из группы G+. В 2022г в Европейские рекомендации по профилактике ВСС [7] положительный результат генетического анализа на выявление мутации в одном из генов саркомера был внесен как дополнительный фактор риска ВСС. Тем не менее вопрос о прогностической роли генетического статуса остается спорным, на сегодняшний день не все авторы готовы учитывать данные генетического анализа при калькуляции риска ВСС [16]. Наши данные о значительно большем количестве больных с выраженным фиброзом среди пациентов из группы G+ косвенно подтверждают значение генетики у больных с ГКМП в оценке риска ВСС. Среди наших пациентов в группе G+ количество больных с выраженным заместительным фиброзом (⩾15% от массы миокарда ЛЖ) составило 23%, что больше ожидаемого. Это может отражать тот факт, что на МРТ сердца отправляются более тяжелые больные, в т.ч. перед хирургическими методами лечения.

Застойная СН — нечастое осложнение ГКМП, развивающееся в 5% случаев вследствие негативного ремоделирования полости ЛЖ, сопровождающегося снижением ФВ ЛЖ <50% на фоне прогрессирующего фиброза миокарда ЛЖ. Было показано, что больные с ГКМП, у которых ФВ ЛЖ находится в пределах от 50 до 65%, имеют повышенный риск трансформации в гипокинетическую ГКМП [17]. В нашем исследовании у пациентов в группе G+ ФВ ЛЖ была <65% (64,7±10,4%) а в группе G- — выше 65% (70,5±10,7%). Таким образом, при выявлении патогенного генетического варианта у больного выше риск развития терминальной стадии ГКМП. В нашей группе 4 больных (5%) имели ФВ ЛЖ <50%. Интересно, что среди них был пациент с отрицательным генетическим анализом. В данном случае можно предполагать, что ген, ответственный за развитие заболевания, не был исследован.

В нашем исследовании показатели нативного Т1- и Т2-картирования были выше у G+ пациентов. Можно предполагать большую активность фиброзного процесса и большую распространенность диффузного фиброза в участках миокарда без заместительного фиброза у пациентов с положительными результатами генетического анализа.

Новые МР-технологии, к которым относятся Т1-картирование с определением ECV и Т2-картирование, позволяют оценивать диффузные изменения миокарда. В перспективе данные показатели могут стать новыми маркерами прогноза при различных заболеваниях сердца, включая ГКМП. Преимуществом метода мультипараметрического картирования является возможность количественного анализа состояния миокарда, особенно, в случае диффузного характера поражения и на ранних, потенциально обратимых стадиях патологического процесса. Учитывая, что патологические процессы в миокарде приводят к изменению молекулярного состава миокарда, а следовательно, могут изменять продольное (Т1) и поперечное (Т2) время релаксации, методики Т1- и Т2-картирования позволяют сравнивать полученные количественные параметры миокарда с референсными значениями и определять наличие или отсутствие поражения миокарда [18].

Прогностических данных по новым МР-технологиям в оценке фиброза миокарда ЛЖ при ГКМП пока немного, тем не менее было показано, что у пациентов с ГКМП при повышении времени Т2-релаксации риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, таких как ВСС, развитие СН и установка ИКД по поводу желудочковой тахикардии/фибрилляции, был выше [19]. Кроме того, по данным некоторых авторов оценка ECV лучше предсказывает прогрессирование СН и летальный исход по сравнению с нативным и постконтрастным Т1-картированием [20]. В настоящем исследовании мы не анализировали данные суточного мониторирования по Холтеру и не можем подтвердить связь времени Т2-релаксации с желудочковыми аритмиями. Отсутствие различий в значениях ECV для пациентов из G- и G+ групп, наиболее вероятно, связано с небольшой выборкой.

Как известно, у носителей мутаций в генах саркомера еще на доклинической стадии (до появления гипертрофии миокарда) при проведении МРТ сердца чаще по сравнению со здоровыми людьми определяются другие аномалии, которые также относят к малым признакам ГКМП. Среди них клефты, повышенная трабекулярность миокарда ЛЖ и удлинение створок митрального клапана. Интересно, что у носителей патогенных вариантов в гене *MYBPC3* клефты присутствуют в 2 раза чаще, чем у носителей вариантов во всех других генах саркомера [21].

В ходе нашего исследования у 20 (24%) больных были выявлены клефты (расщелины) миокарда, у 30 пациентов (36%) — повышенная трабекулярность миокарда, у 32 (39%) — удлиненные створки митрального клапана и их переднесистолическое движение. Частота встречаемости клефт была достоверно выше в группе G+, разницы по частоте встречаемости повышенной трабекулярности и удлиненных створок митрального клапана обнаружено не было.

Мы провели отдельный анализ данных МРТ в подгруппе G+ больных в зависимости от генотипа (*MYH7*+, *MYBPC3*+ или *MYH7*-/*MYBPC3*-). В группах пациентов *MYH7*+ и *MYBPC3*+ максимальная толщина миокарда ЛЖ была больше, чем в группе *MYH7*-/*MYBPC3*-. Достоверных различий по выраженности фиброзных изменений миокарда, частоте обструкции ВТЛЖ, индексированной массе миокарда ЛЖ, а также дополнительным характеристикам ГКМП (клефты и прочее) обнаружено не было.

Ограничения исследования. Главным ограничением настоящей работы является небольшой объем выборки. Для валидации полученных нами результатов необходимо проведение более масштабных исследований на больных с различными генотипами.

Заключение

У больных с ГКМП положительный генетический анализ и обнаружение патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов, вне зависимости от пораженного гена, по данным МРТ сердца ассоциированы с большей выраженностью как заместительного, так и диффузного фиброза, снижением систолической функции ЛЖ (наличием пограничнонормальной ФВ), что свидетельствует о менее благоприятном прогнозе.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено в рамках Государственного задания Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Литература/References

1. Richmond C. Wallace William Brigden. BMJ. 2008;336(7657):1382. doi:10.1136/bmj.a293.
2. Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С. А., Гудкова А. Я., Козиолова Н. А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
3. Nagueh SF, Phelan D, Abraham T, et al. Recommendations for Multimodality Cardiovascular Imaging of Patients with Hypertrophic Cardiomyopathy: An Update from the American Society of Echocardiography, in Collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. J Am Soc Echocardiogr. 2022;35(6):533-69. doi:10.1016/j.echo.2022.03.012.
4. Maron BJ, Rowin EJ, Casey SA, Maron MS. How hypertrophic cardiomyopathy became a contemporary treatable genetic disease with low mortality: shaped by 50 years of clinical research and practice. JAMA Cardiol. 2016;1:98-105. doi:10.1001/jamacardio.2015.0354.
5. Sherrid MV, Balaram S, Kim B, et al. The mitral valve in obstructive hypertrophic cardiomyopathy: a test in context. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1846-58. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.071.
6. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and lifetime burden of disease in hypertrophic cardiomyopathy: insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRE). Circulation. 2018;138:1387-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033200.
7. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
8. Ingles J, Burns C, Bagnall RD, et al. Nonfamilial hypertrophic cardiomyopathy: prevalence, natural history, and clinical implications. Circ Cardiovasc Genet. 2017;10:e001620. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001620.
9. Walsh R, Offerhaus JA, Tadros R, Bezzina CR. Minor hypertrophic cardiomyopathy genes, major insights into the genetics of cardiomyopathies. Nat Rev Cardiol. 2022;19(3):151-67. doi:10.1038/s41569-021-00608-2.
10. Vullaganti S, Levine J, Raiker N, et al. Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy Patients With and Without Sarcomere Gene Mutations. Heart Lung Circ. 2021;30(10):1496-501. doi:10.1016/j.hlc.2021.04.008.
11. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024;149(23):e1239-e1311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250.
12. Chen W, Doeblin P, Al-Tabatabaee S, et al. Synthetic Extracellular Volume in Cardiac Magnetic Resonance Without Blood Sampling: a Reliable Tool to Replace Conventional Extracellular Volume. Circ Cardiovasc Imaging. 2022;15(4):e013745. doi:10.1161/CIRCIMAGING.121.013745.
13. Mikami Y, Cornhill A, Heydari B, et al. Objective criteria for septal fibrosis in non-ischemic dilated cardiomyopathy: validation for the prediction of future cardiovascular events. J Cardiovasc Magn Reson. 2017;18:82. doi:10.1186/s12968-016-0300-z.
14. Petersen SE, Jensen B, Aung N, et al. Excessive Trabeculation of the Left Ventricle: JACC: Cardiovascular Imaging Expert Panel Paper. JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16(3):408-25. doi:10.1016/j.jcmg.2022.12.026.
15. Frolova YuV, Dymova OV, Zaklyazminskaya EV, et al. Hyppertrophic cardiomyopathy and myocardial crypt of the left ventricle. Russian Journal of Cardiology. 2017;(2):100-2. (In Russ.) Фролова Ю. В., Дымова О. В., Заклязьминская Е. В. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия и миокардиальная крипта левого желудочка. Российский кардиологический журнал. 2017;(2):100-2. doi:10.15829/1560-4071-2017-2-100-102.
16. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. Eur Heart J. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
17. Olivotto I, Cecchi F, Poggesi C, Yacoub MH. Patterns of disease progression in hypertrophic cardiomyopathy: an individualized approach to clinical staging. Circ Heart Fail. 2012;5(4):535-46. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967026.
18. Mershina EA, Ryzhkova EV, Lisitskaya MV, et al. Native T1- and T2-mapping of myocardial relaxation times in cardiovascular magnetic resonance: clinical applications. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(3):49-57. (In Russ.) Мершина Е. А., Рыжкова Е. В., Лисицкая М. В. и др. Нативное Т1- и Т2-картирование времен релаксации миокарда при магнитно-резонансной томографии сердца: области применения. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(3):49-57. doi:10.29001/2073-8552-2023-39-3-49-57.
19. Xu Z, Wang J, Cheng W, et al. Incremental significance of myocardial oedema for prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2023;24(7):876-84. doi:10.1093/ehjci/jead065.
20. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al.; HCMR Investigators. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. J Am Coll Cardiol. 2019;74(19):2333-45. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
21. Captur G, Lopes LR, Mohun TJ, et al. Prediction of sarcomere mutations in subclinical hypertrophic cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7(6):863-71. doi:10.1161/CIRCIMAGING.114.002411.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):5954
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5954
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Роль индекса объема левого предсердия и неишемического паттерна контрастирования миокарда в прогнозе продолженного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: данные магнитно-резонансной томографии

Шелковникова Т. А., Андреев С. Л., Максимова А. С., Усов В. Ю., Завадовский К. В.

Цель. У пациентов с ишемической кардиомиопатией оценить морфологические особенности сердца и значимость неишемического паттерна контрастирования миокарда в аспекте прогнозирования продолженного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в среднесрочном периоде после хирургического вмешательства.

Материал и методы. Проанализированы результаты магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) с парамагнитным контрастным усилением у 31 пациента с ишемической кардиомиопатией среднего возраста 58,4±7,6 лет перед комплексным хирургическим лечением. Оценивали морфологические особенности камер сердца и наличие неишемического паттерна контрастирования в сегментах миокарда отдаленных от зоны инфаркта, по данным МРТ с контрастированием.

Результаты. Обнаружено, что у пациентов с неишемическим паттерном контрастирования выше значения индекса объема левого предсердия (ЛП) (p=0,02), конечного систолического индекса ЛЖ (p=0,03), размеры правого желудочка (p=0,01). Обнаружена взаимосвязь индекса объема ЛП и ремоделирования сердца в послеоперационном периоде (p<0,005, коэффициент корреляции r=0,53).

Заключение. Наличие неишемического паттерна контрастирования миокарда сопровождается увеличением объема ЛП, что, в свою очередь, является предиктором продолженного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ишемической кардиомиопатией в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием, ишемическая кардиомиопатия, ремоделирование левого желудочка.

Отношения и деятельность: нет.

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

Шелковникова Т. А.* — к.м.н., с.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0001-8089-2851, Андреев С. Л. — к.м.н., с.н.с., отделение сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-4049-8715, Максимова А. С. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-4871-3283, Усов В. Ю. — д.м.н., профессор, в.н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0001-7978-5514, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделом лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

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

ДИ — доверительный интервал, ИКМП — ишемическая кардиомиопатия, ИМ — инфаркт миокарда, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, КСИ — конечно-систолический индекс левого желудочка, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, НИПК — неишемический паттерн контрастирования, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ПМКУ — парамагнитное контрастное усиление, СН — сердечная недостаточность, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса.

Рукопись получена 16.05.2024
Рецензия получена 01.10.2024
Принята к публикации 02.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Шелковникова Т. А., Андреев С. Л., Максимова А. С., Усов В. Ю., Завадовский К. В. Роль индекса объема левого предсердия и неишемического паттерна контрастирования миокарда в прогнозе продолженного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией: данные магнитно-резонансной томографии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):5954. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5954. EDN XWKOQI

Left atrial volume index and non-ischemic myocardial contrast pattern as a predictor of continued left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging data

Shelkovnikova T. A., Andreev S. L., Maksimova A. S., Usov V. Yu., Zavadovsky K. V.

Aim. To evaluate the heart morphological features and the significance of the non-ischemic myocardial contrast pattern in medium-term prognosis of continued left ventricular (LV) remodeling after surgery in patients with ischemic cardiomyopathy.

Material and methods. The results of paramagnetic contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging (MRI) were analyzed in 31 patients with ischemic cardiomyopathy with an average age of 58,4±7,6 years before complex surgical treatment. The heart morphological features and non-ischemic contrast pattern in the myocardial segments remote from the infarction area according to contrast-enhanced MRI were assessed.

Results. Patients with a non-ischemic contrast pattern had higher left atrial volume index (p=0,02), LV end-systolic index (p=0,03), and right ventricular sizes (p=0,01). A relationship was found between the left atrial volume index and cardiac remodeling in the postoperative period (p<0,005, correlation coefficient r=0,53).

Conclusion. Non-ischemic myocardial contrast pattern is accompanied by an increase in the left atrial volume, which in turn is a predictor of continued LV remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy in the postoperative period.

Keywords: contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging, ischemic cardiomyopathy, left ventricular remodeling.

Relationships and Activities: none.

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

Shelkovnikova T. A.* ORCID: 0000-0001-8089-2851, Andreev S. L. ORCID: 0000-0003-4049-8715, Maksimova A. S. ORCID: 0000-0002-4871-3283, Usov V. Yu. ORCID: 0000-0001-7978-5514, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
fflly@mail.ru

Received: 16.05.2024 **Revision Received:** 01.10.2024 **Accepted:** 02.10.2024

For citation: Shelkovnikova T. A., Andreev S. L., Maksimova A. S., Usov V. Yu., Zavadovsky K. V. Left atrial volume index and non-ischemic myocardial contrast pattern as a predictor of continued left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy: magnetic resonance imaging data. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):5954. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5954. EDN XWKOQI

Ключевые моменты

- Наличие неишемического паттерна контрастирования миокарда сопровождается увеличением объема левого предсердия, что, в свою очередь, является предиктором продолженного ремоделирования левого желудочка у пациентов с ишемической кардиомиопатией в послеоперационном периоде.

Key messages

- Non-ischemic myocardial contrast pattern is accompanied by an increase in the left atrial volume, which in turn is a predictor of continued left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy in the postoperative period.

Известно, что ремоделирование левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической болезнью сердца начинается с острого инфаркта, приводящего к повреждению миокарда, и включает в себя прогрессирующую группу изменений (длины, ширины, организации миоцитов; активацию множества клеточных, молекулярных и внеклеточных процессов), как в остром, так и в отдаленном периоде [1]. Гибель кардиомиоцитов и деградация внеклеточного матрикса сердца в инфарцированном миокарде высвобождают сигналы, активирующие врожденные иммунные механизмы и вызывающие интенсивную воспалительную реакцию. Приток воспалительных клеток приводит к разрушению коллагеновых каркасов, помогающих поддерживать форму желудочков [2], региональному истончению и расширению миокарда в зонах инфаркта [3], а приток фибробластов к месту повреждения миокарда способствует формированию новой коллагеновой матрицы, способствующей образованию рубцов в ближайшем постинфарктном периоде [4].

Жизнеспособный миокард также претерпевает ряд изменений, подвергаясь эксцентрической компенсаторной гипертрофии, в связи с повышенной нагрузкой [2], которая со временем приводит к увеличению конечного систолического и конечного диастолического объемов ЛЖ.

Использование магнитно-резонансной томографии (МРТ) может предоставить дополнительную информацию в отношении ремоделирования сердца, не только для более точного определения массы и объема ЛЖ [2], но и в оценке образования, локализации рубца, характера трансмуральности некроза и микрососудистой обструкции, являющимися предикторами дилатации ЛЖ [5], позволяет оценить обратимость повреждения миокарда.

В последние десятилетия активно изучается роль левого предсердия (ЛП) в патофизиологии сердечной недостаточности (СН) [6]. Как было показано, изменения в структуре и функции ЛП могут быть либо маркером тяжести СН, либо механизмом, активно способствующим прогрессированию сердечной дисфункции, т.к. ЛП непосредственно участвует в наполнении ЛЖ, сердечном выбросе, поддерживая динамическое с ним взаимодействие. Так, в работе Kim M, et al. [7] продемонстрирована роль объема и жесткости ЛП в диастолической функции ЛЖ, а также определена взаимосвязь функциональных параметров ЛП с фиброзом ЛЖ при неишемических кардиомиопатиях. В работе Yingchoncharoen T, et al. (2016) обнаружена взаимосвязь очагового и диффузного фиброза миокарда ЛЖ по данным МРТ с его ремоделированием у пациентов с неишемической кардиомиопатией [8]. Поскольку и при ишемической кардиомиопатии (ИКМП) развитие ремоделирования сердца связано в т.ч. с активацией воспалительного процесса и неблагоприятными эффектами на ткани миокарда, отдаленными от области инфаркта, целью данного исследования являлась оценка морфологических особенностей сердца и значимости неишемического паттерна контрастирования (НИПК) миокарда в аспекте прогнозирования продолженного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном периоде после хирургического вмешательства.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

Данная работа представляет собой *post-hoc* анализ ранее выполненного исследования "Разработка и оценка эффективности способа формирования полости ЛЖ сердца у пациентов с переднеперегородочными аневризмами при его реконструкции по методу Menicanti". У 31 пациента с ИКМП были проанализированы результаты МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ), проведённой перед плановым оперативным вмешательством (коронарным шунтированием, реконструкцией ЛЖ и коррекцией митрального клапана при необходимости) в период с марта 2013г по декабрь 2017г.

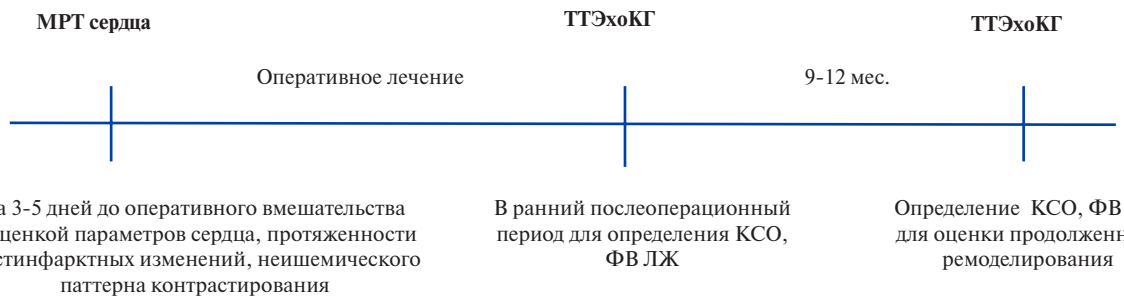


Рис. 1. Схема обследования пациентов, включенных в исследование.
Сокращения: КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ТТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ФВ — фракция выброса.

Критериями включения являлись: фракция выброса (ФВ) ЛЖ <40% по данным трансторакальной эхокардиографии (ТТЭхоКГ); конечно-систолический индекс ЛЖ (КСИ) >60 мл/м^2 по данным эхокардиографии, СН II-IV функционального класса по NYHA, инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе и многососудистое гемодинамически значимое атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

Пациентам проведена оценка факторов риска при кардиохирургических вмешательствах по шкале EuroSCOR E. Из исследования исключались пациенты с пороками сердца инфекционного, ревматического генеза, пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения и острой стадией ИМ, пациенты с наличием правожелудочковой недостаточности и больные с противопоказаниями к операции с искусственным кровообращением.

МРТ сердца с ПМКУ проводилась всем пациентам за 3-5 дней до оперативного лечения. В ранний послеоперационный период и через 9-12 мес. после хирургического вмешательства выполнялась ТТЭхоКГ для оценки объема и сократимости ЛЖ (дизайн исследования представлен на рисунке 1). При увеличении КСИ или снижении его ⩽10% относительно раннего послеоперационного периода у пациентов диагностировалось продолженное ремоделирование ЛЖ [9].

По данным МРТ в отсроченную фазу контрастирования оценивали наличие НИПК, который был определен как интрамуральное и/или субэпикардиальное накопление контрастного вещества в сегментах миокарда, отдаленных от зоны инфаркта (участка трансмурального или субэндокардиального накопления контрастного вещества) [10].

В зависимости от наличия у пациентов НИПК по данным МРТ, пациенты были разделены на две группы, с последующим анализом функциональных параметров сердца.

Исследование было одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации с пересмотром 2008г. Все пациенты дали согласие на участие в исследовании.

МРТ сердца с контрастированием

МРТ сердца с ПМКУ сердца до оперативного вмешательства проведено пациентам на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с электрокардиографической синхронизацией и получением изображений миокарда по короткой и длинной осям, до и после введения контрастного препарата (Гадовист из расчета 0,1 мл на 1 кг массы тела пациента). Толщина срезов составляла 5-7 мм при отсутствии промежутков между ними, с записью в матрицу 256×256. Протокол МРТ-исследования включал Т1-, Т2-взвешенные последовательности и последовательность с подавлением сигнала от жировой ткани для оценки состояния миокарда, динамические SSFP-последовательности для оценки объемов и функции ЛЖ, градиентные последовательности инверсия-восстановление (GR-IR) для выявления участков патологического контрастирования. Время инверсии подбиралось индивидуально (в среднем: TI =300±10 мс). Оценка измененных участков в миокарде осуществлялась с учетом 17-сегментной системы топической характеристики миокарда ЛЖ.

Параметры ЛЖ рассчитывали в абсолютных цифрах в обе фазы сердечного цикла, отнесенные к площади поверхности тела. Для расчета использовали КСИ, конечно-диастолический индекс ЛЖ, ФВ ЛЖ, массу миокарда ЛЖ, индекс сферичности (отношение короткой к длинной оси ЛЖ). У каждого пациента был определен индекс объема ЛП (ИОЛП), соответствующий объему ЛП, отнесенного к площади поверхности тела и рассчитанный на основе рекомендаций Американского общества эхокардиографии [11].

Параметры правого желудочка (ПЖ) сердца рассчитывали в четырехкамерной проекции, использовали максимальный линейный размер ПЖ в диастолу, выраженный в миллиметрах.

Постинфарктные рубцовые изменения определяли как участки задержки вымывания парамагнетика

Таблица 1

Клиническая характеристика групп

Показатель	Вся выборка (n=31)	НИПК+ (n=22)	НИПК- (n=9)	p-value
Возраст, лет	58,4±7,6	56,9±7,2	62,1±7,6	p=0,08
Мужчины n, %	30 (96,7%)	21 (95,4%)	9 (100%)	p=0,8
Индекс массы тела, кг/м^2	27,5±3,9	27,6±4,0	26,8±3,5	p=0,7
Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, n (%): — I — II — III		 0 (0) 8 (36,4%) 14 (63,6%)	 0 (0) 3 (33,3%) 6 (66,7%)	 p=0,9 p=0,8
Функциональный класс стенокардии напряжения, n (%): — I — II — III — IV		 0 (0) 8 (32,4%) 13 (62,1%) 1 (4,5%)	 0 (0) 2 (28,5%) 7 (51,1%) 0 (0)	 p=0,5 p=0,6 p=0,5
Гипертоническая болезнь 3-й стадии, n (%)	28 (90,3%)	19 (86,3%)	9 (100%)	p=0,7

Сокращение: НИПК — неишемический паттерн контрастирования.

Таблица 2

Результаты МРТ сердца у пациентов обеих групп в зависимости от наличия НИМК

Показатель	НИПК+ (n=22)	НИПК- (n=9)	p-value
КСИ, мл	83,7±22,9	66,2±11,1	0,03
ФВ, %	30,6±7,5	34,1±5,2	0,22
ИМ, %	25,7 [17,0;31,6]	26,3 [19,2;31,8]	0,76
Количество сегментов с трансмуральностью >50%	4,4 [2;7]	3,5 [3;6]	0,46
КДР ПЖ, мм	39,9±6,8	33,5±5,7	0,01
ИОЛП, мл	46,8±12,6	32,7±5,6	0,02

Сокращения: ИМ — глобальный размер инфаркта миокарда в % от массы миокарда левого желудочка, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, КДР ПЖ — конечно-диастолический размер правого желудочка, КСИ — конечно-систолический индекс, НИПК — неишемический паттерн контрастирования, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

Таблица 3

Результаты ТТЭхоКГ сердца с ПМКУ у пациентов в ранний послеоперационный период и через 9-24 мес. после оперативного вмешательства

Показатель	НИПК+ (n=22)	НИПК- (n=9)	p-value
ФВ, % ранний п/о период	30,6±7,5	34,1±5,2	p>0,05
ФВ, % через 9-12 мес.	34,4±6,2	39,1±9,4	p>0,05
КСИ, мл, ранний п/о период	83,7±22,9	66,2±11,1*	p<0,05
КСИ, мл, через 9-12 мес.	68,7±19,7*	50,1±14,7*	p<0,05

Примечание: * — статистически значимые различия между ранним п/о периодом и исследованием через 9-12 мес.

Сокращения: КСИ — конечно-систолический индекс, НИПК — неишемический паттерн контрастирования, ФВ — фракция выброса левого желудочка.

субэндокардиальной и трансмуральной локализации высокой интенсивности с четкими внешними контурами. Проводили оценку количества сегментов с патологическим контрастированием и, отдельно, сегментов с высокой трансмуральностью у каждого пациента (с включением парамагнетика >50% толщины стенки ЛЖ). Расчет массы жизнеспособного миокарда выполняли с использованием пакета программного обеспечения "Segment" (http://medviso.com).

Хирургическое лечение ИКМП

Предоперационная подготовка и интраоперационный мониторинг были стандартными для кардиохирургических операций. Доступ к сердцу, основные этапы операции (формирование дистальных анастомозов между целевыми коронарными артериями и аутовенозными трансплантатами, реконструкция ЛЖ, наложение эндовентрикулярного кисетного шва и коррекция митральной недостаточности при наличии хронической ишемической митральной регургитации, наложение проксимальных анастомозов аортокоронарных шунтов) описаны подробно в наших ранее изданных статьях [12].

Статистическая обработка данных. Статистическую обработку результатов проводили в программном пакете STATISTICA v10 и MedCalc 12.1.14.0. Проверка выборок на соответствие нормальному закону распре-

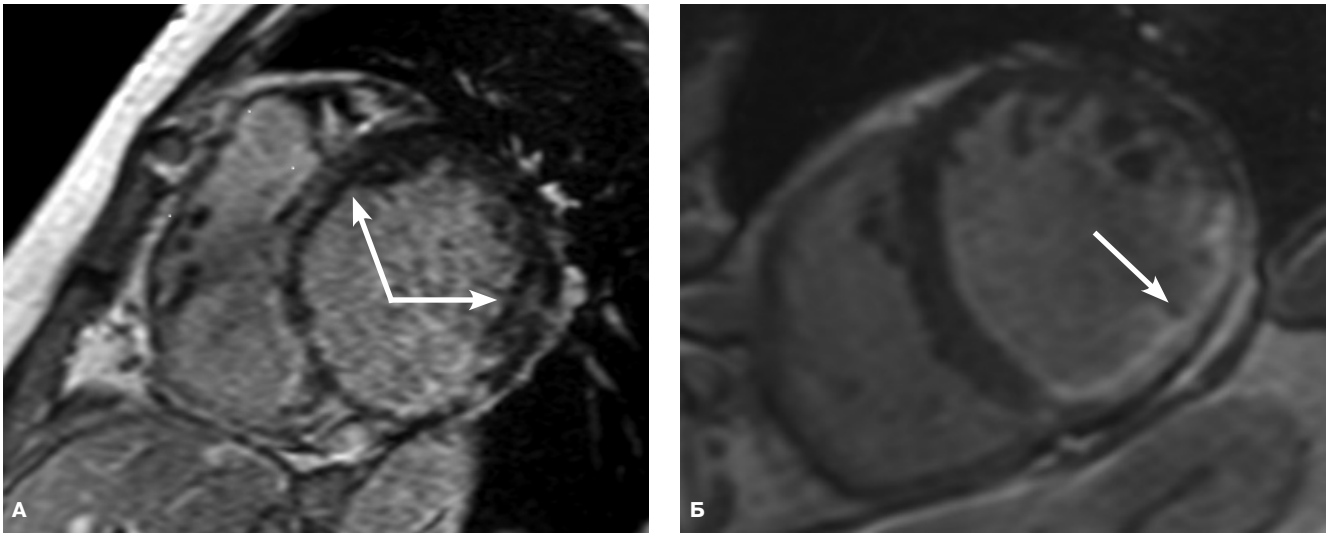


Рис. 2. А. МРТ сердца с контрастным усилением (короткая ось аксиальная проекция) у пациента с ИКМП и НИПК+ (указано стрелками), продолженным ремоделированием ЛЖ в среднесрочном послеоперационном периоде. **Б**. МРТ сердца с контрастным усилением (короткая ось аксиальная проекция) у пациента с ИКМП и НИПК- без продолженного ремоделирования ЛЖ в среднесрочном послеоперационном периоде, стрелкой указана зона постинфарктного склероза.

деления проводилась с помощью критерия Шапиро-Вилка (Shapiro-Wilk). Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05. Анализ независимых данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, проводился с помощью t-критерия Стьюдента. Количественные данные, подчиняющиеся нормальному закону распределения, представлены в виде среднего и стандартного отклонения — M±SD. С помощью медианы (Me) и межквартильного интервала (Q_{25}-Q_{75}) данные представлены при распределении, отличающемся от нормального. Достоверность различий в группах оценивали при помощи непараметрических тестов Манна-Уитни и Вилкоксона. Качественные данные отображались частотой встречаемости и процентом. Для поиска предикторов ремоделирования ЛЖ в послеоперационном периоде был выполнен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, рассчитаны отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ). Определение чувствительности и специфичности показателя, точек отсечения проводилось с помощью ROC-анализа.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов, вошедших в исследование, представлена в таблице 1. В выборке преобладали пациенты мужского пола (97,2%). Среднее значение EuroSCORE составило 5,3±2 баллов.

При сравнительном анализе установлено, что группы пациентов НИПК+ (n=22) и НИПК- (n=9) были сопоставимы по возрасту, функциональному классу стенокардии и баллам шкалы рисков оперативного вмешательства EuroSCORE (5,6±1,6 и 4,4±2,5, p=0,12).

Дополнительно с аортокоронарным шунтированием коррекция митрального клапана была проведена 12 (54,5%) пациентам из группы с НИПК+ и 1 (11,1%) пациенту в НИПК- (χ^2=1,32, p=0,25), реконструкция ЛЖ 12 (54,5%) пациентам с НИПК+ и 7 (77,7%) с НИПК- (χ^2=0,7, p=0,7). Следовательно, группы достоверно не различались по данным показателям.

Оценка МРТ-параметров сердца выявила статистически значимые различия показателей КСИ ЛЖ, ИОЛП и линейных размеров ПЖ (табл. 2) в группах с НИПК+ и НИПК-, при отсутствии значимого различия ФВ ЛЖ, объема поврежденного миокарда (выраженного в % от общей массы миокарда ЛЖ), а также количества поврежденных сегментов ЛЖ с высокой трансмуральностью.

Частота продолженного ремоделирования ЛЖ за период 9-12 мес. после оперативного вмешательства имела тенденцию (χ^2=2,5, p=0,1) к более частому развитию в группе НИПК+, по сравнению с НИПК-: 7 (31,8%) и 0 случаев, соответственно. Результаты ТТЭхоКГ на точке раннего послеоперационного периода и через 9-12 мес. после оперативного вмешательства в группах показаны в таблице 3. В обеих группах за время наблюдения отмечено значимое снижение КСИ ЛЖ по сравнению с показателями в ранний послеоперационный период (p<0,005), при сохранении статистически значимых различий КСИ ЛЖ между группами с НИПК+ и НИПК-.

На рисунке 2 представлены МРТ-изображения пациентов с очагами фиброза в миокарде неишемического генеза и продолженным ремоделированием ЛЖ в послеоперационном периоде.

При проведении корреляционного анализа Спирмана между дооперационными функциональными

Таблица 4

Предикторы продолженного ремоделирования ЛЖ по данным однофакторного логистического регрессионного анализа

Показатель	ОШ	95% ДИ	p-value
Возраст	0,8987	0,7910-1,0210	0,1
EuroSCORE	1,4570	0,8859-2,3963	0,4
Количество сегментов с трансмуральностью >50%	1,1118	0,8441-1,4642	0,4
ИОЛП, мл/м^2	1,2191	1,0301-1,4428	0,02
ФК МК, мм	1,2094	0,9122-1,6032	0,18
ОМК	1,3585	0,8107-2,2764	0,2
ПЖ, мм	1,1951	1,0117-1,4118	0,03
МЖМ, мм	1,0075	0,9863-1,0292	0,49
КМ, %	0,9926	0,9091-1,0838	0,86
ИНЛС	1,6148	0,0821-31,7490	0,75
Количество артериальных шунтов	0,4813	0,1800-1,2867	0,14

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ИНЛС — индекс нарушения локальной сократимости, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, МЖМ — масса жизнеспособного миокарда, ОМК — оперативное вмешательство на митральном клапане, ОШ — отношение шансов, ФК МК — размер фиброзного кольца митрального клапана, ПЖ — поперечный размер правого желудочка, КМ — % миокарда, накопившего контрастный препарат, относительно массы миокарда левого желудочка, p-value — величина уровня значимости.

и объемными показателями МРТ сердца у пациентов и данными эхокардиографии в среднесрочном периоде после хирургического вмешательства, в целом по группе выявлена отрицательная взаимосвязь средней силы между ИОЛП и ФВ (p<0,005, коэффициент корреляции r=-0,54) и положительная взаимосвязь ИОЛП и КСИ (p<0,005, коэффициент корреляции r=0,53).

По результатам однофакторного регрессионного анализа было установлено, что показатели ИОЛП, размеры ПЖ были статистически значимыми предикторами продолженного ремоделирования ЛЖ (табл. 4).

Дальнейшее исследование с помощью многофакторной логистической регрессии показало, что только ИОЛП является единственным независимым предиктором развития продолженного ремоделирования ЛЖ через 9-12 мес. после хирургического вмешательства, ОШ 1,2271, 95% ДИ: 1,0269-1,4664, p=0,039. По данным ROC анализа, чувствительность дооперационного показателя ИОЛП в предсказании ремоделирования ЛЖ в послеоперационном периоде составила — 75,0%, специфичность — 66,7%, cut-off value =40,9, AUC =0,720.

Обсуждение

В результате данного исследования были установлены следующие факты: 1) неишемический паттерн повреждения миокарда по данным МРТ с отсроченным контрастированием ассоциирован с дилатацией не только ЛЖ, но и других полостей сердца в группе пациентов с ИКМП; 2) при проведении корреляционного анализа выявлена взаимосвязь ИОЛП с продолженным ремоделированием ЛЖ через 9-12 мес. после оперативного вмешательства; 3) ИОЛП является единственным независимым предиктором развития продолженного ремоделирования ЛЖ через 9-12 мес. после хирургического вмешательства.

Насколько нам известно, данная работа впервые демонстрирует значение НИПК и объёма ЛП, выявленных по данным МРТ, в прогнозе ремоделирования ЛЖ при хронической ИКМП в среднесрочном послеоперационном периоде.

Полученные результаты дополняют имеющиеся сведения о МРТ-семиотике ИКМП и прогностической значимости этой диагностической модальности в оценке ремоделирования ЛЖ после хирургического вмешательства.

Наши данные согласуются с работой Kim M, et al. (2022) [7], в которой подтверждается роль фиброза ЛЖ в функциональном состоянии ЛП. По результатам этого исследования фиброз ЛЖ ограничивает его наполнение, за счет нарушения активной релаксации и увеличения пассивной жесткости, а повышение давления ЛП приводит к дилатации камер и растяжению миокарда предсердий.

То, что размер ЛП является чувствительным маркером хронической формы повышенного напряжения ЛЖ, показано и в работе Ibrahim SH, et al. (2021) [6]. Так, увеличение индексов объема предсердий представляет собой новые параметры, отражающие ремоделирование сердца и свидетельствующие о множестве патофизиологических нарушений, каждое из которых может ухудшать восстановление сердца после острой сердечной катастрофы, и тесно связаны с выживаемостью у пациентов (ОШ 0,57, 95% ДИ: 0,30-1,05, p=0,074).

Большинство проводимых ранее исследований у пациентов ИКМП с использованием данных МРТ с контрастированием, были сосредоточены, в основ-

ном, на объемах постинфарктного кардиосклероза [13], в то время как нами выявлен дополнительный, НИПК, указывающий на более выраженные структурные изменения миокарда ЛЖ, сформированные, вероятно, на фоне воспалительного ответа на ишемию и перегрузку. Определена взаимосвязь ИОЛП с продолженным ремоделированием ЛЖ в среднесрочном послеоперационном периоде.

Прогностическое значение МРТ сердца у пациентов с ИКМП

МРТ сердца рассматривается в качестве неинвазивного эталонного метода для оценки структурных, функциональных и тканевых характеристик предсердий и желудочков. МРТ позволяет визуализировать очаги фиброза в миокарде, а локализация фиброзных изменений дает возможность определить причину их формирования. Фиброз сердца характерен для конечной стадии почти всех форм сердечных заболеваний [13].

Несмотря на острую необходимость замедлить или обратить вспять развитие фиброза сердца для поддержания сердечной функции, не существует одобренных методов лечения, которые непосредственно воздействуют на внеклеточный матрикс. Улучшенное понимание многих факторов, которые стимулируют активацию фибробластов, может дать возможность определить новые терапевтические мишени. Показано, что иммунная система играет роль в формировании фиброза как в ответ на перегрузку давлением, так и на течение ИМ [2]. Эффективный переход от этапа воспаления к фазе заживления и развития стабильного рубца имеет решающее значение для последующего прогноза. Продолжающееся воспаление и активация фибробластов могут привести к расширению зоны инфаркта и нарушению сердечной функции.

Ограничения исследования. К ограничениям нашего исследования необходимо отнести малый объем выборки, вариабельность в продолжительности наблюдения за пациентами, технические различия при выполнении хирургического вмешательства у обследованными пациентов. Тем не менее нам удалось выявить МРТ-паттерны продолженного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП через 9-12 мес. после хирургического вмешательства.

Заключение

Наличие НИПК миокарда сопровождается увеличением объема ЛП, что, в свою очередь, является предиктором продолженного ремоделирования ЛЖ у пациентов с ИКМП в послеоперационном периоде. Пациенты с незначительным увеличением ЛП и отсутствием в миокарде очагов фиброза некоронарогенного генеза, по-видимому, имеют наилучший прогноз после проведения хирургического вмешательства. Наше исследование подтверждает, что оценка ИОЛП и структуры миокарда ЛЖ на предмет очагов фиброза неишемического генеза может быть полезна для определения стратегий ведения пациентов с ИКМП.

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

Литература/References

1. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. Curr Cardiol Rep. 2017;19(8):71. doi:10.1007/s11886-017-0876-4.
2. Calvieri C, Riva A, Sturla F, et al. Left Ventricular Adverse Remodeling in Ischemic Heart Disease: Emerging Cardiac Magnetic Resonance Imaging Biomarkers. J Clin Med. 2023; 12(1):334. doi:10.3390/jcm12010334.
3. Jiang H, Fang T, Cheng Z. Mechanism of heart failure after myocardial infarction. J Int Med Res. 2023;51(10):3000605231202573. doi:10.1177/03000605231202573.
4. Kazakov V. Postoperative morphology of structural left ventricular remodeling in patients with ischemic cardiomyopathy. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2009;15(3):376-83. (In Russ.) Казаков В.А. Морфологические аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией. Артериальная гипертензия. 2009;15(3):376-83. doi:10.18705/1607-419X-2009-15-3-376-383.
5. Guglielmo M, Pontone G. Clinical implications of cardiac magnetic resonance imaging fibrosis. Eur Heart J Suppl. 2022;12;24 (Suppl I):I123-I126. doi:10.1093/eurheartjsupp/suac085.
6. Ibrahim SH, Bilchick KC, Miller MS, et al. Increased left and right atrial volume indices are associated with decreased survival times post-cardiac arrest. Resuscitation. 2022;170:306-13. doi:10.1016/j.resuscitation.2021.10.023.
7. Kim M, Chung H, Kim IS, et al. Effects of left atrial function on pulmonary arterial pressure in acute myocardial infarction, hypertrophic and dilated cardiomyopathy. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):507. doi:10.1186/s12872-022-02952-8.
8. Yingchoncharoen T, Jellis C, Popovic ZB, et al. Focal fibrosis and diffuse fibrosis are predictors of reversed left ventricular remodeling in patients with non-ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2016;221:498-504. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.095.
9. Shipulin VM, Pryakhin AS, Andreev SL, et al. Modern clinical and fundamental aspects in the diagnosis and treatment of patients with ischemic cardiomyopathy (review). The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(1):20-9. (In Russ.) Шипулин В.М., Пряхин А.С., Андреев С.Л. и др. Современные клинико-фундаментальные аспекты в диагностике и лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией (обзор). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(1):20-9. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-1-20-29.
10. Kawel-Boehm N, Hetzel SJ, Ambale-Venkatesh B, et al. Reference ranges ("normal values") for cardiovascular magnetic resonance (CMR) in adults and children: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020;22(1):87. doi:10.1186/s12968-020-00683-3.
11. Chan WX, Kaura A, Mulla A, Papadimitriou D, et al. Diagnostic and prognostic value of an ejection fraction adjusted for myocardial remodeling. Front Cardiovasc Med. 2024;11:1349338. doi:10.3389/fcvm.2024.1349338.
12. Shelkovnikova TA, Andreev SL, Zavadovskiy KV, et al. Volumetric-myocardial indices for predicting the course of the early postoperative period in patients with ischemic cardiomyopathy. Angiology and vascular surgery. 2023;29(1):42-9. (In Russ.) Шелковникова Т.А., Андреев С.Л., Завадовский К.В. и др. Объемно-миокардиальные индексы при прогнозировании течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Ангиология и сосудистая хирургия. Журнал им. академика А.В. Покровского. 2023; 29(1):42-9. doi:10.33029/1027-6661-2023-29-1-42-49.
13. Czubryt MP, Hale TM. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets. Cell Signal. 2021;85:110066. doi:10.1016/j.cellsig.2021.110066.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):5863
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5863
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов

Никулина С. Ю.[1], Кузнецова О. О.[1,2], Матюшин Г. В.[1], Чернова А. А.[1], Максимов В. Н.[3]

Цель. Разработать прогностическую модель развития первичной и вторичной кардиомиопатии на основе генетических предикторов.
Материал и методы. В исследование был включен 221 пациент с кардиомиопатиями. Средний возраст участников составил 55,30±9,69 лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 77 лет. Были определены две группы пациентов: 1 группа (111 человек) с идиопатической дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и 2 группа (110 человек) с дилатацией миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ). Из венозной крови всех участников была извлечена ДНК методом фенол-хлороформной экстракции для последующего генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции и анализа длин рестрикционных фрагментов.
Результаты. Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов на третьем шаге — полиморфизма rs1805124 аллельного варианта AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизма rs35068180 аллельного варианта 6a/6a гена *MMP3* и возраста пациента. Проведенный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов — полиморфизма rs231775 аллельного варианта AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизма rs1805124 аллельных вариантов AA и AG гена *SCN5A*.
Заключение. Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают значимые ассоциации между определенными полиморфизмами одиночных нуклеотидов и риском развития заболеваний. Так, согласно результатам проведенного исследования, прогностическую значимость в развитии ДКМП имеет полиморфизм rs1805124 аллельный вариант AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизм rs35068180 аллельный вариант 6a/6a гена *MMP3* и возраст пациента, а в развитии ДМ ИГ — полиморфизм rs231775 аллельные варианты AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизм rs1805124 аллельные варианты AA или AG гена *SCN5A*.

Ключевые слова: логистическая регрессионная модель, полиморфизмы генов, дилатационная кардиомиопатия, дилатация миокарда ишемического генеза, многофакторный анализ.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; [2]ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России, Красноярск, [3]ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Никулина С. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-6968-7627, Кузнецова О. О.* — доцент кафедры кардиологии, ORCID: 0000-0003-2247-4242, Матюшин Г. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИПО, ORCID: 0000-0002-0150-6092, Чернова А. А. — д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1, ORCID: 0000-0003-2977-1792, Максимов В. Н. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
isachenko102@inbox.ru

ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИК — катехоламин-индуцированная кардиомиопатия, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, ОШ — отношение шансов, СН — сердечная недостаточность, SNP — полиморфизм одиночных нуклеотидов, *ADRB1* — адренергический рецептор β1, *ADRB2* — адренергический рецептор β2, *CTLA4* — цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4, *SCN5A* — ген натриевых каналов пятого типа, *MMP3* — ген матриксной металлопротеиназы 3 типа.

Рукопись получена 28.03.2024
Рецензия получена 24.06.2024
Принята к публикации 25.06.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Никулина С. Ю., Кузнецова О. О., Матюшин Г. В., Чернова А. А., Максимов В. Н. Прогностическая модель развития кардиомиопатий на основе генетических предикторов. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):5863. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5863. EDN SFVLQJ

Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors

Nikulina S. Yu.[1], Kuznetsova O. O.[1,2], Matyushin G. V.[1], Chernova A. A.[1], Maksimov V. N.[3]

Aim. To develop a prognostic model for the development of primary and secondary cardiomyopathy based on genetic predictors.
Material and methods. The study included 221 patients with cardiomyopathy. The mean age of the participants was 55,30±9,69 years, with the age range from 20 to 77 years. Two following groups of patients were determined: the first group (n=111) with idiopathic dilated cardiomyopathy (DCM) and the second group (n=110) with ischemic myocardial dilation. DNA was extracted from the venous blood of all participants using phenol-chloroform extraction for subsequent genotyping using polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism analysis.
Results. The performed multivariate analysis using the stepwise selection method showed a significant effect of the following *predictors* at the third step: AG/GG allelic variant of the *SCN5A* gene (rs1805124), 6a/6a allelic variant of the *MMP3* gene (rs35068180) and the patient's age.
The performed multivariate analysis using the stepwise selection showed a significant effect of the following predictors: AG/GG allelic variant of the *CTLA4* gene (rs231775), AA and AG allelic variants of the *SCN5A* gene (rs1805124).
Conclusion. Genetic studies on cardiomyopathies reveal significant associations between certain single nucleotide polymorphisms and the risk of disease development. The study results showed that the AG/GG allelic variant of the *SCN5A* gene (rs1805124), 6a/6a allelic variant of the *MMP3* gene (rs35068180) and the patient's age have prognostic significance in the development of DCM. In addition, AG/GG allelic variant of the *CTLA4* gene (rs231775), AA and AG allelic variants of the *SCN5A* gene (rs1805124) have prognostic significance in the development of ischemic myocardial dilation.

Keywords: logistic regression model, gene polymorphisms, dilated cardiomyopathy, ischemic myocardial dilation, multivariate analysis.

Relationships and Activities: none.

[1]Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; [2]Federal Center for Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, [3]Research Institute for Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russia.

Nikulina S. Yu. ORCID: 0000-0002-6968-7627, Kuznetsova O. O.* ORCID: 0000-0003-2247-4242, Matyushin G. V. ORCID: 0000-0002-0150-6092, Chernova A. A. ORCID: 0000-0003-2977-1792, Maksimov V. N. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

*Corresponding author: isachenko102@inbox.ru

Received: 28.03.2024 **Revision Received:** 24.06.2024 **Accepted:** 25.06.2024

For citation: Nikulina S. Yu., Kuznetsova O. O., Matyushin G. V., Chernova A. A., Maksimov V. N. Prognostic model for the development of cardiomyopathies based on genetic predictors. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):5863. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5863. EDN SFVLQJ

Ключевые моменты

- Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают значимые ассоциации между определенными полиморфизмами одиночных нуклеотидов и риском развития заболеваний.
- Прогностическую значимость в развитии дилатационной кардиомиопатии имеет полиморфизм rs1805124 аллельный вариант AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизм rs35068180 аллельный вариант 6a/6a гена *MMP3* и возраст пациента, а в развитии дилатации миокарда ишемического генеза — полиморфизм rs231775 аллельные варианты AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизм rs1805124 аллельные варианты AA или AG гена *SCN5A*.
- Однако для подтверждения этих связей и полного понимания их механизмов необходимо проведение дополнительных исследований, включая большие когортные исследования и метаанализы для подтверждения связей и полного понимания их механизмов.

Key messages

- Genetic studies on cardiomyopathies reveal significant associations between certain single nucleotide polymorphisms and the disease risk.
- The AG/GG allelic variant of the *SCN5A* gene (rs1805124), 6a/6a allelic variant of the *MMP3* gene (rs35068180) and the patient's age have prognostic significance in the development of DCM, while the AG/GG allelic variant of the *CTLA4* gene (rs231775), AA and AG allelic variants of the *SCN5A* gene (rs1805124) have prognostic significance in the development of ischemic myocardial dilation.
- However, additional studies are needed to confirm these associations and fully understand their mechanisms, including large cohort studies and meta-analyses.

Первичные и вторичные кардиомиопатии являются важными причинами развития сердечной недостаточности (СН), представляя значительную нагрузку для здравоохранения по всему миру.

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) проявляется диффузным поражением миокарда, развивающимся вследствие воздействия ряда факторов: генетической предрасположенности, вирусной инвазии, нарушений иммунной системы и других патогенных факторов. ДКМП относится к группе некоронарогенных заболеваний миокарда. По данным Гуревич М. А. и др., на их долю приходится 9-10% всех заболеваний системы кровообращения. Прогноз больных этой группы определяется прежде всего прогрессирующим нарушением гемодинамики, тяжелыми расстройствами ритма и проводимости [1].

Дилатация миокарда ишемического генеза (ДМ ИГ) развивается в результате ишемической болезни сердца (ИБС) и может привести к СН в результате потери жизнеспособного миокарда.

Результаты проведенного исследования Вайханская Т. Г. и др. подтверждают важное значение молекулярно-генетической диагностики как неотъемлемой части оценки клинических случаев семейной ДКМП для стратификации риска внезапной сердечной смерти [2]. Выявленные предикторы жизнеопасных желудочковых аритмий позволят своевременно выявлять пациентов с ДКМП в рамках стратификации риска по внезапной сердечной смерти.

Генетические факторы играют важную роль в развитии этих заболеваний. Изучение полиморфизмов одиночных нуклеотидов (SNP) позволяет лучше понять механизмы возникновения кардиомиопатий и идентифицировать группы высокого риска.

Изучаемые полиморфизмы:

1. rs1801252 (адренергический рецептор β1 — *ADRB1*): Этот SNP находится в гене *ADRB1* и связан с изменением аминокислоты в положении 389 аргинина на глицин. Исследования показали, что полиморфизм rs1801252 может влиять на функцию сердечно-сосудистой системы и ассоциирован с риском развития ДКМП и ишемической кардиомиопатии. Вариант Arg389 предположительно увеличивает кардиомиоцитарную реактивность на катехоламины [3]. В настоящее время описано несколько полиморфизмов для участков ДНК, кодирующих β1-адренорецепторы. Ведутся исследования по оценке их ассоциированности, в частности полиморфизма A145G (Ser49Gly) в гене *ADRB1*, кодирующем

Таблица 1

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1801252, rs231775, rs1805124, rs1042713, rs35068180 в группе ДКМП по сравнению с контрольной группой

Ген, полиморфизм	Генотип	ДКМП (n=111)	Контрольная группа (n=221)	ОШ [95% ДИ]	Значение p
		Частота встречаемости, %			
ADRB1 rs1801252	AA	70,3	71,9	0,922 [0,558-1,522]	0,750
	AG	27	25,3	1,091 [0,651-1,830]	0,741
	GG	2,7	2,7	0,995 [0,244-4,057]	0,995
CTLA4 rs231775	AA	34,2	33,5	1,034 [0,639-1,673]	0,970
	AG	48,6	48,9	0,991 [0,628-1,564]	0,970
	GG	17,1	17,3	0,989 [0,540-1,812]	0,972
SCN5A rs1805124	AA	51,4	63,3	0,611 [0,385-0,969]	0,036
	AG	40,5	33,9	1,327 [0,829-2,124]	0,237
	GG	8,1	3,2	2,697 [0,977-7,447]	0,047
ADRB2 rs1042713	AA	10,8	11,8	0,909 [0,440-1,878]	0,797
	AG	48,6	47,5	1,047 [0,663-1,652]	0,845
	GG	40,5	40,7	0,992 [0,642-1,579]	0,974
MMP3 rs35068180	6a/6a	41,6	32,1	1,495 [0,933-2,396]	0,094
	6a/5a	48,6	53,4	0,897 [0,524-1,305]	0,414
	5a/5a	9,9	14,0	0,674 [0,325-1,398]	0,287

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ОШ — отношение шансов.

β1-адренорецепторы у человека с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. нарушений ритма сердца. При этом отмечается тот факт, что результаты исследований могут иметь региональную специфику, обусловленную национальным составом населения [4].

2. rs231775 (цитотоксический Т-лимфоцитарный ассоциированный антиген 4 — *CTLA4*): этот SNP в гене *CTLA4* связан с ингибированием активации Т-лимфоцитов. Исследования указывают на его потенциальную роль в модуляции иммунного ответа при кардиомиопатиях, однако данные о связи rs231775 с кардиомиопатиями остаются противоречивыми [5].

3. rs1042713 (адренергический рецептор β2 — *ADRB2*): SNP в гене *ADRB2* связан с аминокислотной заменой в позиции 16 аргинина на глицин. Он может влиять на вазодилатацию и метаболические процессы в миокарде. Существуют исследования, показывающие ассоциацию между rs1042713 и кардиомиопатиями, хотя результаты некоторых из них неоднозначны [6].

4. rs1805124 (ген натриевых каналов пятого типа — *SCN5A*). Ген *SCN5A* является ответственным за ток натрия. Пусковым механизмом развития потенциала действия является входящий натриевый ток, что обеспечивает сокращение саркомерных белков отдельного кардиомиоцита. В результате этого происходит синхронная работа камер сердца. Этот ген кодирует α-субъединицу натриевого ионного канала. Изменения в структуре гена *SCN5A* приводят к развитию разнообразных нарушений ритма [7].

5. rs35068180 (ген матриксной металлопротеиназы 3 типа — *MMP-3*). Полиморфизм — 1171 5A/6A идентифицирован в 1171-м положении от начала транскрипции. Полиморфный вариант 5A/6A гена *MMP3* играет важную роль в регулировании уровня *MMP-3* [8].

Цель: разработать прогностическую модель развития первичной и вторичной кардиомиопатии на основе генетических предикторов.

Материал и методы

В настоящее исследование был включен 221 пациент с кардиомиопатиями. Средний возраст участников составил 55,30±9,69 лет, при этом возрастной диапазон колебался от 20 до 77 лет. Были определены две группы пациентов: 1 группа (111 человек) с идиопатической ДКМП и 2 группа (110 человек) с ДМ ИГ. В 1 группе было 99 мужчин (89,2%) и 12 женщин (10,8%), во 2 группе — 100 мужчин (91,5%) и 10 женщин (8,5%). Контрольная группа включала 221 здорового человека, из которых 200 мужчин и 21 женщина.

Исследование проводилось в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом (Протокол № 71/2016). От всех участников было получено информированное согласие.

Для идентификации этиологических факторов кардиомиопатий у всех участников были проведены стандартные лабораторные и инструментальные методы обследования, включая коронароангиографию. В случаях подозрения на миокардит использовалась магнитно-резонансная томография сердца с контрастом гадолинием. Определение группы основывалось на исклю-

Таблица 2

Частота встречаемости генотипов полиморфизмов rs1801252, rs231775, rs1805124, rs1042713, rs35068180 в группе ДМ ИГ по сравнению с контрольной группой

Ген, полиморфизм	Генотип	ДМ ИГ (n=110)	Контрольная группа (n=221)	ОШ [95% ДИ]	Значение p
		Частота встречаемости, %			
ADRB1 rs1801252	AA	69,1	71,9	0,872 [0,529-1,437]	0,590
	AG	28,2	25,3	1,156 [0,691-1,934]	0,580
	GG	2,7	2,7	1,005 [0,187-3,119]	0,995
CTLA4 rs231775	AA	22,7	33,5	0,584 [0,345-0,989]	0,044
	AG	50,9	48,9	1,085 [0,687-1,717]	0,727
	GG	26,4	17,3	1,715 [0,990-2,917]	0,053
SCN5A rs1805124	AA	50,0	63,3	0,579 [0,364-0,919]	0,020
	AG	38,2	33,9	1,202 [0,748-1,933]	0,447
	GG	11,8	3,2	4,097 [1,585-10,590]	0,002
ADRB2 rs1042713	AA	16,5	11,8	1,484 [0,774-2,843]	0,233
	AG	51,4	47,5	1,167 [0,738-1,847]	0,509
	GG	32,1	40,7	0,688 [0,425-1,116]	0,129
MMP3 rs35068180	6a/6a	42,7	32,1	1,576 [0,983-2,526]	0,058
	6a/5a	46,4	53,4	0,755 [0,477-1,194]	0,228
	5a/5a	10,9	14,0	0,750 [0,369-1,526]	0,427

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ДМ ИГ — дилатация миокарда ишемического генеза, ОШ — отношение шансов.

чении или подтверждении этиологических факторов: исключение для ДКМП и наличие характерных признаков ИБС на коронароангиографии для ДМ ИГ.

Из венозной крови всех участников была извлечена ДНК методом фенол-хлороформной экстракции для последующего генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции и анализа длин рестрикционных фрагментов.

Анализ данных проводился с помощью программного пакета Statistica версии 7.0. Оценка межгрупповых различий и соответствие распределения генотипов закону Харди-Вайнберга выполнялась с использованием критерия χ^2. Для оценки ассоциации генотипических характеристик с риском заболевания использовалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ОШ, равное 1, указывало на отсутствие ассоциации; значение ОШ >1 указывало на положительную ассоциацию, а ОШ <1 — на отрицательную ассоциацию. Для выявления генетического вклада в развитие кардиомиопатии и ее отдельных форм был применен метод логистического регрессионного анализа. Оценка статистической значимости регрессионной модели была осуществлена при помощи критерия χ^2 Вальда. При значении $p<0,05$ нулевая гипотеза об отсутствии статистической значимости модели не принималась. Проверку модели исходным данным представляли с помощью критерия согласия Хосмера-Лемешева. При $p>0,05$ наиболее правильной являлась гипотеза о согласованности модели. Прогностическая модель логистической регрессии была построена методом пошагового включения.

Результаты

Частота встречаемости полиморфизмов rs1801252, rs231775, rs1805124, rs1042713, rs35068180 представлена в таблицах 1 и 2.

При проведении сравнительного анализа выявлено, что частота встречаемости редкого аллеля GG в гомозиготном состоянии полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* чаще встречается у пациентов с ДКМП по сравнению с контрольной группой 8,1% vs 3,2% (p=0,047), соответственно. По другим аллелям изучаемых полиморфизмов значимых отличий между группами не было. В группе ДМ ИГ по сравнению с контрольной группой также чаще встречается редкий аллель GG в гомозиготном состоянии полиморфизма rs1805124 гена *SCN5A* — 11,8% vs 3,2% (p=0,002). Кроме того, в контрольной группе по сравнению с группой пациентов с ДМ ИГ чаще встречается генотип AA (гомозигота по распространенной аллели) — 33,5% vs 22,7% (p=0,044). Полученные данные частично согласуются с литературными. Так, полиморфизм rs1805124 ассоциирован с ДКМП, ассоциация более значима для пациентов с семейной ДКМП; также у этих лиц редкий аллель GG ассоциировался с 7,39-кратным увеличением риска заболевания, 95% ДИ: 2,88-18,96; P<0,0001, по сравнению с аллелем A.

Однако ассоциация между rs1805124 и риском ДКМП не наблюдалась у пациентов с ишемической ДКМП [9].

На молекулярном уровне rs1801252 влияет на активность β-1 адренергического рецептора, что может изменять кардиомиоцитарную реактивность на эн-

Таблица 3

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ДКМП

Прогностический признак	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2	P	ОШ	95% ДИ для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
rs1805124 (генотип AG/GG)	0,555	0,237	5,497	0,019	1,743	1,095	2,772
rs35068180 (генотип 6a/6a)	0,485	0,243	3,963	0,047	1,623	1,008	2,616
Возраст	-0,021	0,003	39,200	0,000	0,979	0,973	0,986

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

догенные катехоламины и модулировать ответы на сердечно-сосудистый стресс [3].

Так же, как и по результатам полученных нами данных, проведенные ранее исследования полиморфизма rs1801252 гена *ADRB1* [9], в котором участвовали пациенты с идиопатической ДКМП и кардиомиопатией, индуцированной инфарктом миокарда (ДМ ИГ), не выявили отличий с контрольной группой по частоте распространенности аллельных вариантов. Также Amar J, et al. подтверждают, что полиморфизм rs1801252 гена *ADRB1* не встречается чаще среди пациентов с кардиомиопатией, вызванной феохромоцитомой, в сравнении с контрольной группой [10].

В метаанализе, включавшем 5495 пациентов, на выявление ассоциации генетических полиморфизмов *ADRB1* и *ADRB2* с сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью у пациентов с ИБС не доказал данного факта [11].

Однако в исследовании Grytsay ON, et al. в группе пациентов с левожелудочковой гипертрофией, предикторами внезапной сердечной смерти и аритмогенного субстрата были полиморфизмы rs1801253 (C1165G) и rs1801252 (A145G) гена *ADRB1* [12].

Антиген 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (*CTLA4*) является ингибирующим рецептором, экспрессируемым на активированных Т-клетках, обладающим регуляторными свойствами. Полиморфизм гена *CTLA4* изучался в разных группах пациентов, в основном с аутоиммунными поражениями, сепсисом. Немного исследований в литературе по ассоциации данного полиморфизма с кардиоваскулярной патологией. Генотип G/G варианта Thr17Ala значительно чаще встречался у пациентов с ДКМП по сравнению с контролем. Более высокая частота генотипа G/G была подтверждена в дополнительной когорте пациентов с ДКМП, указывая на то, что этот SNP является фактором риска для ДКМП. Однако данные того же исследования указывают на то, что распространенный вариант *CTLA4*, Thr17Ala, повышает восприимчивость к ДКМП, но, по-видимому, не влияет на течение заболевания через 1 год после выставления диагноза [5].

Высвобождение чрезмерного количества катехоламинов при феохромоцитоме параганглиоме может привести к жизнеугрожающей катехоламин-индуцированной кардиомиопатии (КИК). Однонуклеотидные полиморфизмы β-1 и α-2c адренергических рецепторов изменяют функцию миоцитарного рецептора и усиленное высвобождение норэпинефрина. Выявлена лишь ассоциация с Alpha 2CDel322-325 и КИК, но не с *ADRB2* (rs1042713 для Arg16Gly) у пациентов с КИК [10]. Носители аллеля G гена *ADRB2* rs1042713 ассоциированы с увеличенными шансами на инсулинорезистентность. У пациентов с ожирением, у носителей аллеля G показатели липидов крови хуже [10].

Также есть данные об ассоциации полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* с вариабельностью артериального давления в покое и во время теста с физической нагрузкой [13].

При проведении логистического регрессионного анализа в нашем исследовании мы проводили оценку значимости предполагаемых предикторов: генетических, возраст, пол для развития ДКМП (табл. 3).

Выполненный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов на третьем шаге — полиморфизма rs1805124 аллельного варианта AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизма rs35068180 аллельного варианта 6a/6a гена *MMP3* и возраста пациента.

Данная модель представлена следующим уравнением:

$$p=\frac{1}{1+e^{-(0,555x1+0,485x2-0,021x3)}},$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДКМП, $x1$ — наличие генотипа AG/GG rs1805124 (есть — 1, нет — 0), $x2$ — наличие генотипа 6a/6a rs35068180 (есть — 1, нет — 0), $x3$ — возраст, e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации (R^2) для ДКМП составил 0,198, что указывает на статистически значимое объяснение факторами дисперсии полиморфизма rs1805124 аллельного варианта AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизма rs35068180 аллельного варианта 6a/6a гена *MMP3*, возраста пациента и зависимой переменной в исследуемой группе пациентов на 19,8%. Общее количество корректных предсказаний составило 65,9%. Критерий Хосмера-Лемешова 0,946, что говорит о высокой прогностической значимости модели.

Таблица 4

Сводные данные по логистической регрессионной модели прогнозирования ДМ ИГ

Прогностический признак	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка	χ^2	P	ОШ	95% ДИ для EXP(B)	
						Нижняя	Верхняя
rs231775 (генотип AG/GG)	0,665	0,263	6,411	0,011	1,944	1,162	3,253
rs1805124 (генотип AA)	-1,429	0,260	30,158	0,000	0,240	0,144	0,399
rs1805124 (генотип AG)	-1,050	0,274	14,647	0,000	0,350	0,204	0,599

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

По литературным данным, логистический регрессионный анализ показал, что носители GG имеют более высокий риск развития ДКМП, чем носители AA + AG (ОШ 5,45, 95% ДИ: 2,23-13,35; P<0,001) [9].

При проведении логистического регрессионного анализа значимости предполагаемых предикторов: генетических, возраст, пол для развития ДМ ИГ получены следующие результаты (табл. 4).

Проведенный многофакторный анализ методом пошагового включения показал статистически значимое влияние предикторов — полиморфизма rs231775 аллельного варианта AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизма rs1805124 аллельных вариантов AA и AG гена *SCN5A*.

Данная модель представлена следующим уравнением:

$$p=\frac{1}{1+e^{-(0,665x1-1,429x2-1,050x3)}},$$

где: p — вероятность наличия у пациента ДМ ИГ, *x*1 — наличие генотипа AG/GG rs231775 (есть — 1, нет — 0), *x*2 — наличие генотипа AA rs1805124 (есть — 1, нет — 0), *x*3 — наличие генотипа AG rs1805124 (есть — 1, нет — 0), e — основание натурального логарифма 2,72.

Коэффициент детерминации (R^2) для ДМ ИГ составил 0,204, что указывает на статистически значимое объяснение факторами дисперсии полиморфизма rs231775 аллельного варианта AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизма rs1805124 аллельных вариантов AA и AG гена *SCN5A* и зависимой переменной в исследуемой группе пациентов на 20,4%. Общее количество корректных предсказаний составило 68,7%. Критерий Хосмера-Лемешова 0,846, что говорит о высокой прогностической значимости модели.

При изучении частоты вариантов полиморфизмов *SCN5A* (rs6599230:G >A, c.453C >T, c.1141-3C >A, rs1805124:A >G (p.H558R), rs1805125:C >T (p.P1090L), c.3996C >T и rs1805126:T >C) у пациентов с некомпактным миокардом левого желудочка (НМЛЖ) с наличием или отсутствием аритмий и ассоциации между вариантами и тяжестью заболевания выявлены следующие результаты. Частота полиморфных вариантов *SCN5A* была значительно выше у пациентов с аритмиями по сравнению с теми, у кого аритмий не было (50% vs 7%: P=0,0003), что предполагает, что эти варианты представляют собой фактор риска для развития аритмий и поддерживает гипотезу о том, что гены, кодирующие ионные каналы, участвуют в патофизиологии НМЛЖ. Пациенты с НМЛЖ и СН также имели высокую частоту полиморфных вариантов *SCN5A*, что предполагает, что наличие полиморфных вариантов *SCN5A* и/или аритмий увеличивает тяжесть НМЛЖ [6].

Заключение

Кардиомиопатии являются значительной причиной заболеваемости и смертности по всему миру. Понимание генетической основы этих заболеваний может способствовать разработке новых методов диагностики, профилактики и терапии, что особенно актуально в свете нарастающей распространенности кардиомиопатий и их влияния на качество жизни пациентов.

Генетические исследования в области кардиомиопатий обнаруживают значимые ассоциации между определенными SNP и риском развития заболеваний. Так, согласно результатам проведенного исследования, прогностическую значимость в развитии ДКМП имеет полиморфизм rs1805124 аллельный вариант AG/GG гена *SCN5A*, полиморфизм rs35068180 аллельный вариант 6a/6a гена *MMP3* и возраст пациента, а в развитии ДМ ИГ — полиморфизм rs231775 аллельные варианты AG/GG гена *CTLA4*, полиморфизм rs1805124 аллельные варианты AA или AG гена *SCN5A*.

Однако для подтверждения этих связей и полного понимания их механизмов необходимы дополнительные исследования, включая большие когортные исследования и метаанализы. Результаты таких исследований могут стать основой для персонализированных подходов в лечении и профилактике кардиомиопатий.

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

Литература/References

1. Gurevich MA, Gavrilin AA. Features of therapy of chronic heart failure in dilated cardiomyopathy. Medical alphabet. Cardiology. 2013;2(21):10-4. (In Russ.) Гуревич М.А., Гаврилин А.А. Особенности терапии хронической сердечной недостаточности при дилатационной кардиомиопатии. Медицинский алфавит. Кардиология. 2013;2(21):10-4.
2. Vaikhanskaya TG, Sivitskaya LN, Levdansky OD, et al. Genetic risk factors for dilated cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(10):4628. (In Russ.) Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д. и др. Генетические факторы риска дилатационной кардиомиопатии. Российский кардиологический журнал. 2021; 26(10):4628. doi:10.15829/1560-4071-2021-4628.
3. Luzum JA, English JD, Ahmad US, et al. Association of Genetic Polymorphisms in the Beta-1 Adrenergic Receptor with Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. J Cardiovasc Transl Res. 2019;12(4):280-9. doi:10.1007/s12265-019-09866-5.
4. Afanasiev SA, Rebrova TYu, Batalov RE, et al. Manifestations of polymorphism of beta1-adrenoreceptors in patients with newly diagnosed cardiac rhythm disorders. Clinical Medicine. 2013;7:23-7. (In Russ.) Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Баталов Р.Е. и др. Выраженность полиморфизма β1-адренорецепторов у пациентов с впервые выявленными нарушениями сердечного ритма. Клиническая медицина. 2013;7:23-7.
5. Ruppert V, Meyer T, Struwe C, et al. Evidence for CTLA4 as a susceptibility gene for dilated cardiomyopathy. Eur J Hum Genet. 2010;18(6):694-9. doi:10.1038/ejhg.2010.3.
6. Shan L, Makita N, Xing Y, et al. SCN5A variants in Japanese patients with left ventricular noncompaction and arrhythmia. Mol Genet Metab. 2008;93(4):468-74. doi:10.1016/j.ymgme.2007.10.009.
7. Wilde AAM, Amin AS. Clinical Spectrum of SCN5A Mutations: Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Cardiomyopathy. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(5):569-79. doi:10.1016/j.jacep.2018.03.006.
8. Medley TL, Kingwell BA, Gatzka CD, et al. Matrix metalloproteinase-3 genotype contributes to age-related aortic stiffening through modulation of gene and protein expression. Circ Res. 2003;92(11):1254-61. doi:10.1161/01.RES.0000076891.24317.CA.
9. Mazzaccara C, Limongelli G, Petretta M, et al. A common polymorphism in the SCN5A gene is associated with dilated cardiomyopathy. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2018;19(7):344-50. doi:10.2459/JCM.0000000000000670.
10. Amar J, Brunel J, Cardot Bauters C, et al. Genetic biomarkers of life-threatening pheochromocytoma-induced cardiomyopathy. Endocr Relat Cancer. 2022;29(5):267-72. doi:10.1530/ERC-21-0373.
11. Li Y, Yuan H, Sun L, et al. β2-Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Cardiovascular Events But not All-Cause Mortality in Coronary Artery Disease Patients: A Meta-Analysis of Prospective Studies. Genet Test Mol Biomarkers. 2019; 23(2):124-37. doi:10.1089/gtmb.2018.0153.
12. Grytsay ON, Todurov BM, Skybchyk YV, et al. The role of left ventricular hypertrophy, rs1801253 and rs1801252 allelic polymorphisms of ADRB1 in assessing the risk of sudden cardiac death in patients with arterial hypertension. Wiad Lek. 2023;76(9):2054-60. doi:10.36740/WLek202309122.
13. Matuskova L, Czippelova B, Turianikova Z, et al. Beta-adrenergic receptors gene polymorphisms are associated with cardiac contractility and blood pressure variability. Physiol Res. 2021;70(S3):S327-S337. doi:10.33549/physiolres.934837.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6130
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6130
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Разработка предиктивных моделей для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии

Зайцев В.В.[1], Сафронов К.С.[2], Конасов К.С.[1], Бавшин Т.Р.[3], Манохин К.А.[3], Образцова Л.А.[1], Моисеева О.М.[1]

Цель. Разработка предиктивных моделей для дифференциальной диагностики гипертрофического фенотипа у пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также их валидация посредством независимой оценки.

Материал и методы. В исследование был включен анализ 1169 медицинских карт из медицинской информационной системы пациентов с выраженной гипертрофией миокарда и предварительным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) (I42.1, I42.2). Пациенты были разделены на 3 группы: пациенты с вероятным диагнозом ГКМП, пациенты с умеренной гипертрофией миокарда (>15 мм) вследствие известного заболевания, а также пациенты с выраженной гипертрофией миокарда, которую сложно объяснить исключительно перегрузкой давлением левого желудочка ("серая зона"). В исходном наборе данных представлено 74 параметра. Построены и оптимизированы модели машинного обучения следующих классов: логистическая регрессия (LR), метод опорных векторов (SVM), дерево принятия решений (DT) и градиентный бустинг на деревьях решений.

Результаты. Все модели обладают достаточной точностью выявления ГКМП, однако точность исключения диагноза довольно низкая. Применение модели машинного обучения с использованием логистической регрессии позволило снизить риск ошибочной диагностики ГКМП в группе сомнительного диагноза до 31%.

Заключение. Разработаны 4 предиктивные модели для дифференциального диагноза при выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка с целью улучшения диагностики ГКМП. По результатам валидации слепым методом оптимальной моделью для клинической практики определена логистическая регрессия.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, диагностика, машинное обучение.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный морской технический университет, Санкт-Петербург; [3]ФГАОУ ВО Национальный исследовательский университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия.

Зайцев В.В.* — ассистент кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-1905-2575, Сафронов К.С. — старший преподаватель кафедры прикладной математики и математического моделирования, ORCID: 0000-0003-0879-1225, Конасов К.С. — врач-кардиолог, аспирант кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0009-0002-0159-7251, Бавшин Т.Р. — студент, ORCID: 0009-0002-8295-8564, Манохин К.А. — студент, ORCID: 0009-0000-2086-1826, Образцова Л.А. — ординатор кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-5283-4996, Моисеева О.М. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца Института сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vvzaytsev92@yandex.ru

АГ — артериальная гипертензия, ВСС — внезапная сердечная смерть, ВТЛЖ — выносящий тракт левого желудочка, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, DT — дерево принятия решений, LR — логистическая регрессия, SVM — метод опорных векторов.

Рукопись получена 17.09.2024
Рецензия получена 08.10.2024
Принята к публикации 28.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Зайцев В.В., Сафронов К.С., Конасов К.С., Бавшин Т.Р., Манохин К.А., Образцова Л.А., Моисеева О.М. Разработка предиктивных моделей для дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6130. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6130. EDN VTNAQV

Development of predictive models for differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy

Zaitsev V.V.[1], Safronov K.S.[2], Konasov K.S.[1], Bavshin T.R.[3], Manokhin K.A.[3], Obraztsova L.A.[1], Moiseeva O.M.[1]

Aim. To develop predictive models for differential diagnostics of hypertrophic phenotype in patients with concomitant diseases, as well as to validate through independent assessment.

Material and methods. The study included an analysis of 1169 medical records from the medical information system of patients with severe myocardial hypertrophy and a preliminary diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) (I42.1, I42.2). The patients were divided into 3 following groups: patients with a probable HCM, patients with moderate myocardial hypertrophy (>15 mm) due to a known disease, and patients with severe myocardial hypertrophy that cannot be explained by left ventricular pressure overload ("gray zone"). The original dataset contains 74 parameters. Machine learning models of the following classes were created and optimized: logistic regression, support vector machine, decision tree, and gradient boosting decision trees.

Results. All models have sufficient accuracy in detecting HCM, but the accuracy of ruling out the diagnosis is quite low. The use of a machine learning model using logistic regression reduced the HCM misdiagnosis risk in the group of questionable diagnosis to 31%.

Conclusion. Four predictive models for differential diagnosis of severe left ventricular myocardial hypertrophy were developed to improve the HCM diagnosis. Blinding validation showed that logistic regression is the most optimal model for clinical practice.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, diagnostics, machine learning.

Relationships and Activities: none.

[1]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg; [2]Saint Petersburg State Marine Technical University, St. Petersburg; [3]National Research University of Information Technologies, Mechanics and Optics, St. Petersburg, Russia.

Zaitsev V.V.* ORCID: 0000-0003-1905-2575, Safronov K.S. ORCID: 0000-0003-0879-1225, Konasov K.S. ORCID: 0009-0002-0159-7251, Bavshin T.R. ORCID: 0009-0002-8295-8564, Manokhin K.A. ORCID: 0009-0000-2086-1826, Obraztsova L.A. ORCID: 0000-0001-5283-4996, Moiseeva O.M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author:
vvzaytsev92@yandex.ru

Received: 17.09.2024 **Revision Received:** 08.10.2024 **Accepted:** 28.10.2024

For citation: Zaitsev V.V., Safronov K.S., Konasov K.S., Bavshin T.R., Manokhin K.A., Obraztsova L.A., Moiseeva O.M. Development of predictive models for differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6130. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6130. EDN VTNAQV

Ключевые моменты

- Использование методов машинного обучения позволяет улучшить точность диагностики гипертрофической кардиомиопатии, что обеспечит персонифицированный подход к выбору тактики ведения пациента.
- Дальнейшее добавление датасетов с информацией о сопутствующих заболеваниях и применяемых методах лечения позволит существенно повысить производительность предлагаемых моделей.

Key messages

- Machine learning methods improve the accuracy of hypertrophic cardiomyopathy diagnosis, which will ensure a personalized approach to choosing patient management tactics.
- Further addition of datasets with information on concomitant diseases and treatment methods will significantly improve the performance of the proposed models.

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — одно из распространенных наследственных заболеваний, характеризующееся выраженной гипертрофией миокарда желудочков в отсутствие длительной перегрузки давлением и других заболеваний, протекающих с формированием гипертрофического фенотипа. Распространенность ГКМП в зависимости от фенотипа/генотипа составляет 1:200-1:500 в общей популяции [1]. Однако клиническая манифестация заболевания не превышает 1:3000 в общей популяции, что отражает истинное бремя данной патологии. Для ГКМП характерна аутосомно-доминантная природа наследования и распространенность вариантов с неполной пенетрантностью. Возможно вовлечение правого (ПЖ) и левого желудочка (ЛЖ), наличие обструкции в выносящем тракте ЛЖ (ВТЛЖ), внутрижелудочковой обструкции, изолированная апикальная гипертрофия. Многообразие морфологических вариантов гипертрофии с различным вовлечением камер предопределяет своеобразность течения заболевания.

Наиболее часто клинические проявления ГКМП проявляются после достижения возраста 18 лет, когда складывается гипертрофический фенотип. Несмотря на низкую специфичность симптомов, диагностика ГКМП у лиц молодого возраста не представляет значительных трудностей. Отсутствие клинических признаков фенокопий, значимой сопутствующей патологии и врожденных пороков сердца позволяют интерпретировать гипертрофию миокарда как проявление первичной кардиомиопатии. С возрастом увеличивается бремя соматической патологии, растет распространенность артериальной гипертензии (АГ) (74,5% для лиц старше 60 лет [2]), дегенеративного аортального стеноза, что затрудняет верификацию диагноза ГКМП. При диагностике часто недооценивается длительность и тяжесть течения АГ, приверженность к приему терапии, динамика выраженности гипертрофии по ретроспективным данным. Среди пациентов, отобранных для септальной миоэктомии, в 11% случаев морфологические изменения соответствовали гипертонической болезни [3]. При длительном наблюдении АГ выявляется у 40-70% пациентов с уже подтвержденным диагнозом ГКМП [4]. С учетом неспецифичности клинических проявлений, гипердиагностики заболевания в старшей возрастной группе верификация диагноза ГКМП крайне затруднена. Ситуация еще больше осложняется тем, что ГКМП у возрастных пациентов редко ассоциирована с патологическими вариантами в генах, кодирующих саркомерные белки. Можно предположить, что активное внедрение технологии машинного обучения позволит повысить эффективность раннего выявления ГКМП в реальной клинической практике.

Цель исследования — разработка предиктивных моделей для дифференциальной диагностики гипертрофического фенотипа у пациентов с сопутствующими заболеваниями, а также их валидация посредством независимой оценки.

Материал и методы

В исследовании проведен анализ 1169 медицинских карт из медицинской информационной системы пациентов, обращавшихся за медицинской помощью с 2010 по 2022гг с диагнозом ГКМП (I42.1, I42.2). Все пациенты имели выраженную гипертрофию миокарда ЛЖ, что потребовало проведения дифференциального диагноза для исключения ГКМП. Из анализа исключены пациенты с подтвержденными

Таблица 1

Общие характеристики групп пациентов

Параметры	Пациент с ГКМП (n=577)	Пациенты без ГКМП (n=134)	p
Возраст, m±sd	53,4 (±13,6)	51,6 (±15,3)	0,110
Мужской пол, n (%)	290 (50%)	60 (45%)	0,260
Семейный анамнез ГКМП, n (%)	36 (7%)	3 (3%)	0,101
SAM-феномен, n (%)	275 (60%)	11 (11%)	<0,001
Митральная недостаточность, n (%)	423 (79%)	80 (62%)	<0,001
Аортальная недостаточность, n (%)	79 (15%)	3 (2%)	0,001
QRS >120 мсек, n (%)	61 (22%)	6 (12%)	0,121
Фибрилляция предсердий, n (%)	130 (23%)	25 (19%)	0,293
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	53 (9%)	13 (10%)	0,250
Желудочковые тахикардии, n (%)	115 (23%)	20 (19%)	0,324
Обструкция в выносящем тракте ЛЖ, n (%)	259 (46%)	5 (4%)	<0,001
ИБС, n (%)	184 (33%)	40 (30%)	0,246
Повышение АД в анамнезе, n (%)	385 (69%)	88 (70%)	0,579
Наличие диастолической дисфункции, n (%)	345 (81%)	68 (64%)	0,002
Наличие АВ-блокады, n (%)	86 (20%)	13 (14%)	0,018

Сокращения: АВ — атриовентрикулярный, АД — артериальное давление, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, SAM — систолическое движение передней митральной створки.

фенокопиями на момент первичного обращения, беременные, лица моложе 18 лет. У всех пациентов проводилась оценка клинических и инструментальных данных, полученных при первичном обращении пациента с неуточненной природой гипертрофии миокарда. В каждом случае были проанализированы следующие данные: жалобы, наличие сопутствующих заболеваний, наследственный анамнез, данные трансторакальной эхокардиографии, суточного мониторирования электрокардиограммы, магнитно-резонансной томографии сердца с контрастным усилением, лабораторные показатели, а также сопутствующая медикаментозная терапия. На основании полученной информации пациенты были разделены по критериям клинических рекомендаций на 3 группы: пациенты с вероятным диагнозом ГКМП, пациенты с умеренной гипертрофией миокарда (<15 мм) вследствие известного заболевания, а также пациенты с выраженной гипертрофией миокарда, которую сложно объяснить исключительно перегрузкой давлением ЛЖ ("серая зона"). Клиническая характеристика общей выборки представлена в таблице 1.

В исходном наборе данных представлено 74 параметра. Часть признаков, таких как жалобы, объем сопутствующей терапии, содержит значительное количество пропущенных значений (порядка 40-80%), в связи с чем данные были исключены, затем был сформирован итоговый набор данных, содержащий 30 параметров. Полученный набор использовался для обучения нескольких моделей с различной архитектурой с целью найти наилучшую модель для оценки значимости признаков. Построены и оптимизированы модели машинного обучения следующих классов: логистическая регрессия (LR), метод опорных векторов (SVM), дерево принятия решений (DT) и градиентный бустинг на деревьях решений.

Логистическая регрессия является простым и эффективным методом классификации, легко интерпретируемым. Она хорошо работает с линейно разделимыми данными, обладает небольшим количеством гиперпараметров для настройки. Однако она может плохо справляться с нелинейными данными и мультиклассовыми задачами.

Метод опорных векторов хорошо работает с данными, которые не являются линейно разделимыми, благодаря возможности использования ядерных функций для преобразования данных в пространство более высокой размерности. SVM обладает хорошей обобщающей способностью и эффективен в задачах с большим количеством признаков, но может быть чувствителен к выбору гиперпараметров и требует более высоких вычислительных ресурсов.

Деревья решений предоставляют простой способ визуализации принятия решений и понимания важности признаков. Они могут обрабатывать как категориальные, так и числовые данные, не требуют масштабирования признаков и заполнения пропущенных значений. Однако деревья решений склонны к переобучению, особенно на больших данных, и могут быть нестабильными при небольших изменениях в данных. Градиентный бустинг объединяет преимущества слабых моделей, создавая сильную ансамблевую модель. Он обладает высокой точностью, хорошо работает с разнородными данными и способен улавливать сложные взаимосвязи между признаками. Однако градиентный бустинг может быть склонен

Таблица 2

Эхокардиографические показатели пациентов

Параметры	Группа с ГКМП (n=577)	Группа без ГКМП (n=134)	p
Максимальная толщина стенки ЛЖ, мм	22 (20; 24)	12 (11; 14)	<0,001
Переднезадний размер ЛП, мм	46 (43; 51)	42 (37,5; 47)	<0,001
Индексированный объем ЛП, мл/м^2	46 (37; 59)	37,5 (30,75; 50,75)	<0,001
КДР ЛЖ, мм	45 (41; 49)	47 (44; 51)	<0,001
КСР ЛЖ, мм	26 (24; 29)	29 (26; 31)	<0,001
КДО ЛЖ, мл	94 (77,25; 112,75)	99,5 (85,75; 118,25)	0,014
КСО ЛЖ, мл	28 (22; 37)	32 (25; 38)	0,005
Фракция выброса (Симпсон), %	65 (60; 70)	65 (59; 68)	0,061
РСДЛА, мм рт.ст.	35 (30; 41)	33 (28; 37)	0,005
Размер ПЖ (4-камерная позиция), мм	31 (28; 35)	30 (28; 34)	0,085
Размер ПЖ	28 (25; 30)	28 (25; 31,75)	0,186
Толщина стенки ПЖ ⩾5, n (%)	175 (56%)	30 (36%)	0,002

Сокращения: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, КСО — конечный систолический объем, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии.

к переобучению, требует тщательной настройки гиперпараметров и времени для обучения [5-7].

Программное обеспечение разрабатывалось на персональных компьютерах с операционной системой Windows 11 в среде коллаборативной разработки Google Colab, позволяющей удаленно использовать вычислительные ресурсы на графических ускорителях для значительного увеличения скорости обучения моделей. Непосредственно разработка проводилась на языке Python 3.10.12 с использованием библиотек: NumPy 1.25.2, Pandas 1.5.3, Seaborn 0.13.1 и Matplotlib 3.7.1. Для реализации двух линейных моделей — LR и SVM, — а также для DT использовались классификаторы из библиотеки Scikit-Learn 1.4.1. Для реализации модели градиентного бустинга была выбрана библиотека Yandex Catboost.

В каждом классе моделей выбрана наилучшая с использованием пятиблочной кросс-валидации со стратификацией целевой переменной. Гиперпараметры моделей подбирались эмпирически с использованием метода поиска по сетке (GridSearch) таким образом, чтобы добиться наилучшей чувствительности и специфичности, избежав при этом переобучения моделей.

В моделях логистической регрессии оптимизация проводилась по параметрам: тип решателя, регуляризация (вид и вес), количество итераций и погрешность.

Для метода опорных векторов оценивались следующие параметры: тип ядра, регуляризация (вид и вес), количество итераций и погрешность.

В случае дерева решений оптимизировались параметры: критерий качества разбиения, глубина, баланс классов (class weight), минимальное количество примесей (min impurity), минимальный размер листа (min samples leaf), минимальный размер узла для разделения (min samples split).

Оцениваемые параметры для градиентного бустинга: количество итераций, коэффициент скорости обучения, баланс классов, регуляризация, а также индикатор переобучения.

После построения моделей и выбора наилучшей модели в каждом классе для каждой модели проводилась оценка значимости факторов с помощью векторов Шепли [8] и были отобраны наиболее важные признаки, влияющие на процесс постановки диагноза. Для оценки значимости признаков использовалась библиотека SHAP 0.42.1.

Результаты

При сравнении пациентов с ГКМП и пациентов с вторичной гипертрофией ЛЖ не было получено значимых отличий в отношении возраста, пола и сопутствующей патологии (табл. 1). Распространенность сахарного диабета, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий и желудочковых нарушений ритма была сопоставима в обеих группах. Пациенты чаще были бессимптомные, частота и характер жалоб не различались, как и анамнез АГ. Повышение артериального давления в анамнезе трактовалось как наличие АГ. Отсутствие данных о степени тяжести и длительности АГ не позволяло объективно оценить её вклад в формирование гипертрофического фенотипа у пациентов с ГКМП.

Пациенты с ГКМП характеризовались большим переднезадним размером и индексированным объемом левого предсердия (ЛП), меньшим размером и объемом полости ЛЖ, более высокими значениями расчетного систолического давления в легочной артерии как проявлением диастолической дисфункции ЛЖ и формирования митральной недостаточности. Для пациентов с ГКМП характерно более частое вовлечение ПЖ. Полученные данные отражают со-

Таблица 3

Метрики моделей машинного обучения

Модель	Общая точность, %	Точность предсказания ГКМП, %	Точность предсказания не ГКМП, %	Чувствительность, %	Специфичность, %
Дерево решений	74	89	38	77	60
Логистическая регрессия	75	94	41	74	80
Метод опорных векторов	73	95	40	71	82
Градиентный бустинг	79	88	44	86	50

Сокращение: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

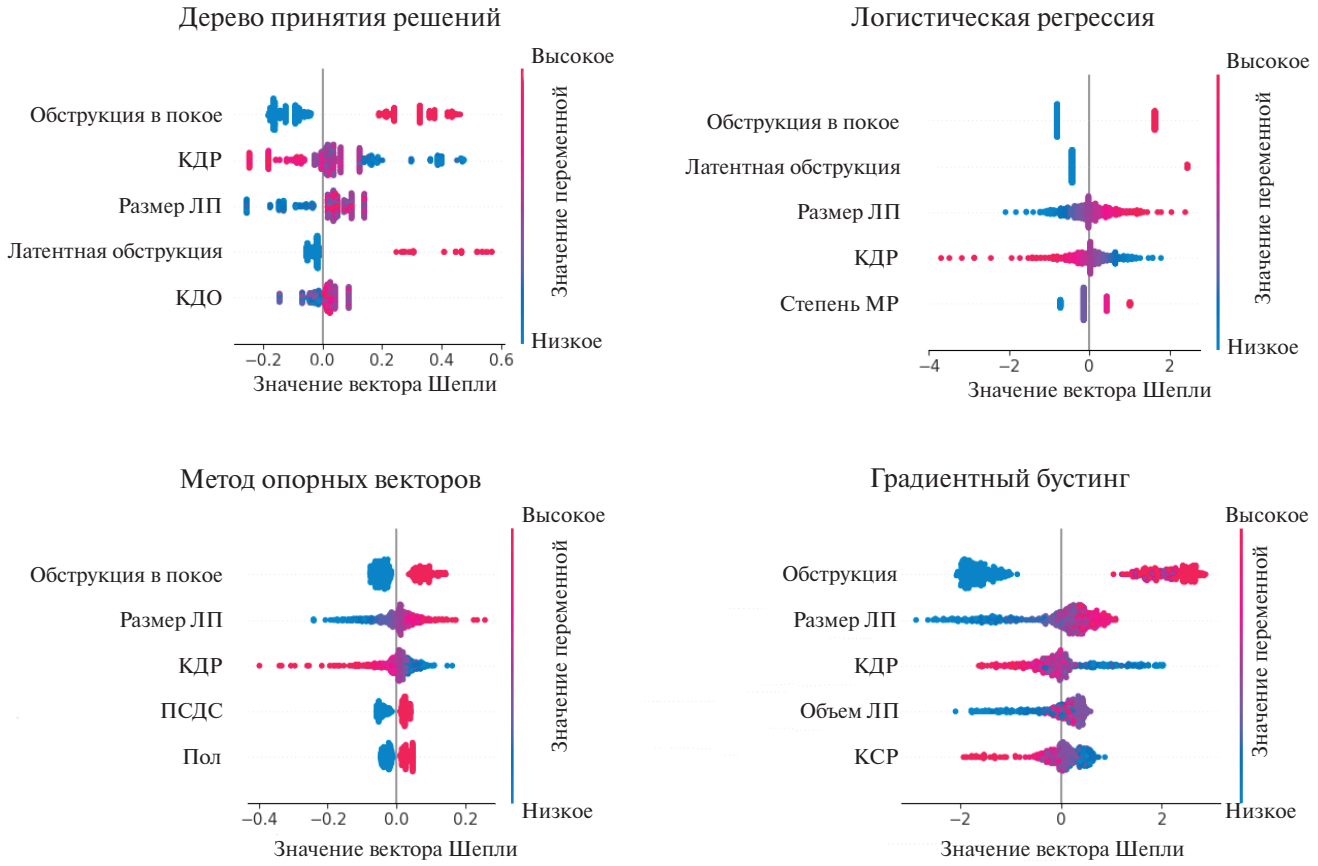


Рис. 1. Графики значений векторов Шепли для каждой модели (признаки упорядочены по степени значимости, для каждой модели выделены пять наиболее важных признаков).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КДР — конечный диастолический размер, ЛП — левое предсердие, МР — митральная регургитация, ПСДС — переднесистолическое движение створки митрального клапана.

временный эхокардиографический фенотип ГКМП. Основные эхокардиографические параметры анализируемой выборки представлены в таблице 2.

В клинической практике вероятность наличия ГКМП определяется выраженностью гипертрофии ЛЖ, поэтому и в нашем исследовании выявление пациентов с ГКМП основывалось на оценке толщины стенки ЛЖ. У большей части пациентов с ГКМП толщина стенки ЛЖ составляла не менее 15 мм. Поскольку данный фактор имел сильную корреляцию с наличием ГКМП, принято решение исключить толщину стенки ЛЖ из рассмотрения при построении моделей, чтобы более объективно оценить влияние других факторов.

Основные метрики построенных моделей приведены в таблице 3. Метрики рассчитаны в предположении, что порог вероятности при классификации пациентов составляет 50%.

В соответствии с табличными данными все построенные модели обладают достаточной точностью выявления ГКМП (доля истинных случаев ГКМП среди всех определённых как ГКМП), однако точ-

Таблица 4

Процент совпадений в суждениях при использовании моделей машинного обучения и при индивидуальной оценке

Модель	Процент совпадений для ГКМП	Процент совпадений для не ГКМП	Общий процент совпадений
Дерево решений	79	53	66
Логистическая регрессия	72	65	69
Опорные вектора	97	15	57
Градиентный бустинг	87	36	63

Сокращение: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия.

ность исключения диагноза ГКМП достаточно низкая. Это связано со спецификой данных, поскольку пациентов с определенным диагнозом ГКМП в них в несколько раз меньше, чем пациентов без ГКМП (557 vs 134). Все модели обладают удовлетворительной чувствительностью и специфичностью, кроме градиентного бустинга, чувствительность которого оказалась ниже, чем у других моделей.

Для каждой модели при помощи метода векторов Шепли определены наиболее значимые факторы, влияющие на классификацию. На рисунке 1 приведены значения Шепли для пяти наиболее значимых факторов для каждой модели в порядке уменьшения значимости (сверху вниз). Цвет ассоциирован со значением фактора: красный — большие значения для количественных признаков либо наличие признака для бинарных; синий — меньшие значения для количественных признаков либо отсутствие признака для бинарных. Наблюдения со значением Шепли больше нуля отнесены моделью к ГКМП.

Для модели дерева решений следующие параметры были ассоциированы с наличием ГКМП: наличие обструкции ВТЛЖ, меньший конечный диастолический размер ЛЖ, дилатация ЛП, более молодой возраст.

Для логистической регрессии следующие параметры были ассоциированы с наличием ГКМП: обструкция в ВТЛЖ, дилатация ЛП, относительно небольшой конечный диастолический размер ЛЖ, выраженность митральной и аортальной недостаточности, систолическое движение передней митральной створки (SAM-феномен).

Для метода опорных векторов наиболее значимыми признаками, свидетельствующими о наличии ГКМП, стали: наличие обструкции, дилатация ЛП, меньший конечный диастолический размер ЛЖ, наличие SAM-феномена, утолщение стенки ПЖ, выраженность митральной недостаточности.

Для модели градиентного бустинга наиболее значимыми признаками, свидетельствующими в пользу ГКМП, стали: дилатация ЛП, меньший конечный диастолический размер и конечный систолический объем, больший индекс объема ЛП, более молодой возраст.

Валидация моделей. Затем изучены истории болезни и амбулаторные карты всех пациентов, отнесенных к "серой зоне". Пациенты были разделены на две категории в зависимости от клинической вероятности наличия или отсутствия ГКМП. Наиболее значимыми факторами были: возраст, длительность и тяжесть АГ, толщина миокарда ЛЖ, тип гипертрофии миокарда, наличие сопутствующей патологии, не описанной в исходных данных. Выполнены предсказания вероятности наличия ГКМП, произведена оценка совпадения предсказаний между методами машинного обучения и независимой интерпретацией клинических данных. Линейная регрессия продемонстрировала себя как метод с наибольшим числом совпадений с индивидуальной оценкой по данным документации (68%). Результаты представлены в таблице 4.

Обсуждение

Машинное обучение активно внедряется в различные области практической медицины, особенно, в целях улучшения диагностики. Предложены решения для автоматизированной обработки огромных баз данных с изображениями магнитно-резонансной томографии сердца для оценки морфологии камер, определения фенотипа миокарда [9]. Однако данных визуализации часто бывает недостаточно для установления диагноза, определения подходящей тактики ведения.

Использование алгоритмов машинного обучения активно внедряется в диагностику и стратификацию риска внезапной сердечной смерти (ВСС) у пациентов с ГКМП. В одном из исследований пациенты с верифицированной ГКМП подверглись двукратному проведению магнитно-резонансной томографии сердца с автоматическим расчетом толщины стенок ЛЖ с использованием алгоритмов машинного обучения и оценкой выраженности гипертрофии экспертами. Результаты, полученные при автоматическом расчете, оказались более воспроизводимыми, измерения экспертов имели большую вариабельность [10].

В другой работе авторы параллельно оценивали данные электрокардиографии и трансторакальной эхокардиографии с помощью автоматизированных алгоритмов с целью уточнения диагноза ГКМП у пациентов с гипертрофией ЛЖ в сравнении с экспертной оценкой. Машинные методы оказались значительно точнее экспертных в отношении дифференциального диагноза ГКМП [11].

Проблема верификации диагноза с учетом сопутствующих заболеваний сохраняется, несмотря на частую встречаемость ГКМП в популяции. Активное внедрение анализа электронных медицинских баз данных для последующих когортных исследований позволило сократить время верификации диагноза ГКМП, сохранив жизни пациентов, благодаря выбору оптимальной тактики ведения. Однако существующие в настоящее время диагностические алгоритмы имеют ограниченную производительность из-за высокой доли ложноположительных результатов. В ранее опубликованном наблюдательном исследовании треть пациентов с гипертрофическим фенотипом была ошибочно классифицирована в группу ГКМП [12]. Более позднее исследование подтверждает тот факт, что треть пациентов, которым присвоены коды МКБ-10 I42.1, I42.2, не соответствуют общепризнанным диагностическим критериям [13]. По мнению ряда исследователей, только внедрение алгоритмов машинного обучения и искусственного интеллекта позволит существенно улучшить диагностику ГКМП [14, 15]. Результативность такого подхода прежде всего связана с использованием достаточно большого набора клинико-анамнестических и инструментальных данных для идентификации пациентов. В настоящем исследовании при создании предиктивных моделей с использованием машинного обучения проанализированы 30 параметров пациентов с гипертрофическим фенотипом. Применение модели машинного обучения с использованием логистической регрессии позволило снизить риск ошибочной диагностики ГКМП в группе сомнительного диагноза до 31%. Дальнейшее добавление датасетов с информацией о сопутствующих заболеваниях и применяемых методах лечения позволит существенно повысить производительность предлагаемых моделей. Несмотря на ценность таких методов машинного обучения, как случайный лес, с медицинской точки зрения они не поддаются интерпретации.

Все представленные в данной работе прогностические модели предлагают оценивать наличие обструкции в ВТЛЖ, переднезадний размер ЛП и более молодой возраст как факторы, которые свидетельствуют в пользу наличия ГКМП у пациента. Разработка программных решений для диагностики и ранней профилактики ВСС является перспективным направлением для нашей работы.

Заключение

На основании регистра были разработаны 4 предиктивные модели для дифференциального диагноза при выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ с целью улучшения диагностики ГКМП. Все модели обладали высокой специфичностью, однако недостаточной чувствительностью. По результатам валидации слепым методом, оптимальной моделью для клинической практики определена логистическая регрессия. Использование машинного обучения позволяет улучшить точность диагностики ГКМП, обеспечить своевременную стратификацию риска и первичную профилактику ВСС.

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

Литература/References

1. Maron BJ, Rowin EJ, Maron MS. Global Burden of Hypertrophic Cardiomyopathy. JACC Heart Fail. 2018;6(5):376-8. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.004.
2. Ostchega Y, Fryar CD, Nwankwo T, et al. Hypertension Prevalence Among Adults Aged 18 and Over: United States, 2017-2018. NCHS Data Brief. 2020;(364):1-8.
3. Alashi A, Desai RM, Khullar T, et al. Different Histopathologic Diagnoses in Patients With Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy After Surgical Myectomy. Circulation. 2019;140(4):344-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040129.
4. Ezhova AV, Zaitsev VV, Ishmukhametov GI, et al. Association between traditional cardiovascular risk factors and clinical phenotype of hypertrophic cardiomyopathy. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2023;29(4):371-9. (In Russ). Ежова А.В., Зайцев В.В., Ишмухаметов Г.И. и др. Значение традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в фенотипических проявлениях гипертрофической кардиомиопатии. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):371-9. doi:18705/1607-419X-2023-29-4-371-379.
5. Blockeel H, Devos L, Frénay, et al. Decision trees: from efficient prediction to responsible AI. Front Artif Intell. 2023;6:1124553. doi:10.3389/frai.2023.1124553.
6. Mohri M, Rostamizadeh A, Talwalkar A. Foundations of Machine Learning. MIT Press, 2018. ISBN: 9780262018258.
7. Deisenroth MP, Faisal AA, Ong CS. Mathematics for Machine Learning. Cambridge University Press, 2024. ISBN: 9781108470049.
8. Molnar C. Interpretable Machine Learning: A Guide for Making Black Box Models Explainable. Lulu.com, 2020. ISBN: 9780244768522.
9. Mariscal-Harana J, Asher C, Vergani V, et al. An artificial intelligence tool for automated analysis of large-scale unstructured clinical cine cardiac magnetic resonance databases. Eur Heart J Digit Health. 2023;4(5):370-83. doi:10.1093/ehjdh/ztad044.
10. Augusto JB, Davies RH, Bhuva AN, et al. Diagnosis and risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy using machine learning wall thickness measurement: a comparison with human test-retest performance. Lancet Digit Health. 2021;3(1):e20-e28. doi:10.1016/S2589-7500(20)30267-3.
11. Soto JT, Weston Hughes J, Sanchez PA, et al. Multimodal deep learning enhances diagnostic precision in left ventricular hypertrophy. Eur Heart J Digit Health. 2022;3(3):380-9. doi:10.1093/ehjdh/ztac033.
12. Magnusson P, Palm A, Branden E, et al. Misclassification of hypertrophic cardiomyopathy: validation of diagnostic codes. Clin Epidemiol. 2017;9:403-10. doi:10.2147/CLEP.S139300.
13. Nielsen SK, Rasmussen TB, Hey TM, et al. Frequency of misdiagnosis in hypertrophic cardiomyopathy. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2024:qcae031. doi:10.1093/ehjqcco/qcae031.
14. Farahani NZ, Arunachalam SP, Sundaram DSB, et al. Explanatory Analysis of a Machine Learning Model to Identify Hypertrophic Cardiomyopathy Patients from EHR Using Diagnostic Codes. Proceedings (IEEE Int Conf Bioinformatics Biomed). 2020;2020:1932-7. doi:10.1109/bibm49941.2020.9313231.
15. Verma AA, Murray J, Greiner R, et al. Implementing machine learning in medicine. CMAJ. 2021;193(34):E1351-E1357. doi:10.1503/cmaj.202434.

Форсига
(Дапаглифлозин)

В классе иНГЛТ-2

– единственный препарат, показавший снижение риска гСН и СС смерти и входящий в стандарты медицинской помощи пациентам с ХСН[1-3]

29%
САР 6,0%
p < 0,001

Всего[a] гСН[2]
ОР: 0,71
95 % ДИ: 0,65–0,78

14% СОР
САР 1,5%
p = 0,01

Смерть от ССЗ[2]
ОР: 0,86
95 % ДИ: 0,76–0,97

10% СОР
САР 1,5%
p = 0,03

Смерть по любой причине[2]
ОР: 0,90
95 % ДИ: 0,82–0,99



Доступна в льготе[6]



Входит в рекомендации и стандарты по ХСН[4,5]

1 таблетка 10 мг[1]

1 раз в сутки[1]

без титрации[1]

включен в ЖНВЛП[5]

иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа; СН – сердечная недостаточность; гСН – госпитализация по поводу СН; ХСН – хроническая СН; СС – сердечно-сосудистый; СОР – снижение относительного риска; САР – снижение абсолютного риска; ЖНВЛП – перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

[a] Первичные и повторные.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переоформлено 16.03.2022) https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b8c830f1-cee7-46c5-9f7d-09f652745a3a.
2. Jhund PS et al. Nat Med. 2022;28(9):1956-1964.
3. Официальный интернет-портал правовой информации. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20.04.2022 № 272н "Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при хронической сердечной недостаточности (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)" (Зарегистрирован 02.06.2022 № 68714) http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202206020034 (дата обращения 29.08.2023).
4. Клинические рекомендации по ХСН (проект)-2023 https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Project_HSN_2023.pdf (дата обращения 29.08.23).
5. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) http://government.ru/docs/44206/ (дата обращения 31.08.2023).
6. Официальный интернет-портал правовой информации. 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 даты постановки диагноза и (или) выполнения хирургического вмешательства» (Зарегистрирован 27.10.2022 № 70725) http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202210270019 (дата обращения 29.08.2023).

Инструкция по применению препарата

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Форсига (дапаглифлозин).
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз». 123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, Башня «ОКО», 30 этаж. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98 . www.astrazeneca.ru, www.az-most.ru
Номер одобрения: FOR- RU-18059. Дата согласования: 01-09-2023. Дата истечения: 31-08-2025.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6089
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6089
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению

Савина П. О., Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Седов А. В., Павленко Е. В., Лутохина Ю. А., Коган Е. А.

Цель. Изучить механизмы и клинические формы подострого и хронического миокардита после инфекции SARS-CoV-2 с применением морфологического и вирусологического исследований, разработать подходы к его лечению.
Материал и методы. В исследование включено 89 больных, перенесших подтвержденную новую коронавирусную инфекцию (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019). Диагноз постковидного миокардита установлен на основании данных биопсии миокарда и/или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в сочетании с анамнезом, повышением титров антикардиальных антител (АкАт) и другими критериями. Средний срок обращения после инфекции составил 8,0 [4; 17,5] мес., средний срок наблюдения 7,0 [6,0; 13,5] мес. Выполнялись электрокардиография, Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, МРТ сердца (n=60), определение уровня АкАт, биопсия миокарда (n=38), исследование аутопсийного материала (n=1).
Результаты. У всех пациентов отмечена связь появления или обострения кардиальных симптомов с COVID-19. Выделены клинические варианты постковидного миокардита: аритмический (n=24) с впервые возникшими нарушениями ритма и/или проводимости сердца (НРС) при нормальной сократимости миокарда; декомпенсированный (n=65) с впервые выявленной сердечной недостаточностью, в их числе выделен вариант, развившийся на фоне первичных (генетических) кардиомиопатий и амилоидоза (n=10). Спектр НРС при аритмическом варианте варьировал от потенциально жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости: устойчивой желудочковой тахикардия, атриовентрикулярной блокады II-III степени до нечастой наджелудочковой экстрасистолии. При декомпенсированном варианте морфологически наиболее часто выявлялся лимфоцитарный миокардит, в более редких случаях — эозинофильный и гигантоклеточный, ассоциированные с более плохим прогнозом. Отмечено одновременное развитие небактериального тромбоэндокардита, инфекционного эндокардита с формированием клапанных пороков сердца. В 10 случаях миокардит сочетался с первичными кардиомиопатиями, AL-амилоидозом. Подходы к лечению включали в себя назначение антиаритмической, кардиотропной, иммуносупрессивной терапии (глюкокортикостероиды в дозе 16-32 мг/сут. у 68,5% больных, гидроксихлорохин 200-400 мг/сут. у 33,7%). При аритмической форме полное подавление аритмии достигнуто в 25% случаев, частичное в 58,3%, в одном случае имплантирован кардиостимулятор. У больных с декомпенсированным вариантом миокардита кортикостероиды оказались эффективны независимо от наличия генома/белков вируса в миокарде.
Заключение. COVID-19 может индуцировать подострый и хронический миокардит с развитием изолированных НРС или тяжелой сердечной недостаточности.

Ключевые слова: постковидный миокардит, COVID-19, иммуносупрессивная терапия, антикардиальные антитела, сердечная недостаточность, биопсия миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Савина П. О.* — аспирант кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1854-5725, Благова О. В. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-5253-793X, Айнетдинова Д. Х. — к.м.н., врач отделения кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0002-3333-1936, Седов А. В. — к.м.н., врач отделения кардиологии № 2 Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Университетской клинической больницы № 1, ORCID: 0000-0003-4722-8136, Павленко Е. В. — к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-4510-7763, Лутохина Ю. А. — д.м.н., доцент кафедры факультетской терапии № 1 института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-7154-6794, Коган Е. А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского, ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
polina24104@gmail.com

ААТ — антиаритмическая терапия, АкАт — антикардиальные антитела, АНФ — антинуклеарный фактор, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИГХ — иммуногистохимическое исследование, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КАГ — коронароангиография, ЛЖ — левый желудочек, МА — мерцательная аритмия, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, НРС — нарушение ритма сердца, ПБЛНПГ — полная блокада левой ножки пучка Гиса, ПЦР — полимеразная цепная реакция, СН — сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭМБ — эндомиокардиальная биопсия, ЭхоКГ — эхокардиография, COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2 — Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2.

Рукопись получена 10.08.2024
Рецензия получена 05.10.2024
Принята к публикации 08.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Савина П. О., Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Седов А. В., Павленко Е. В., Лутохина Ю. А., Коган Е. А. Подострый и хронический постковидный миокардит: диагностика, клинические варианты, подходы к лечению. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6089. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6089. EDN EYNACD

Subacute and chronic post-COVID myocarditis: diagnostics, clinical variants, treatment approaches

Savina P. O., Blagova O. V., Ainetdinova D. Kh., Sedov A. V., Pavlenko E. V., Lutokhina Yu. A., Kogan E. A.

Aim. To study the mechanisms and clinical variants of subacute and chronic myocarditis after SARS-CoV-2 infection using morphological and virological studies and to develop approaches to its treatment.
Material and methods. The study included 89 patients with documented coronavirus disease 2019 (COVID-19). The diagnosis of post-COVID myocarditis was established based on myocardial biopsy and/or cardiac magnetic resonance imaging (MRI) data in combination with anamnesis, increased titers of anticardiac antibodies, and other criteria. The average time of presentation after infection was 8,0 [4; 17,5] months, while the average follow-up period was 7,0 [6,0; 13,5] months. Electrocardiography, Holter monitoring, echocardiography, cardiac MRI (n=60), determination of anticardiac antibody levels, myocardial biopsy (n=38), and autopsy (n=1) were performed.

Results. All patients showed an association between the onset or exacerbation of cardiac symptoms and COVID-19. The clinical variants of post-COVID myocarditis were identified: arrhythmic (n=24) with newly developed arrhythmias with normal myocardial contractility; decompensated (n=65) with newly diagnosed heart failure, including a variant developed with primary (genetic) cardiomyopathies and amyloidosis (n=10). The profile of arrhythmias in the arrhythmic variant varied from potentially life-threatening rhythm and conduction disorders (sustained ventricular tachycardia, grade II-III atrioventricular block) to infrequent supraventricular premature beats. In the decompensated variant, lymphocytic myocarditis was most often morphologically detected, while eosinophilic and giant cell myocarditis, associated with a worse prognosis, were rarer. Simultaneous development of nonbacterial thrombotic endocarditis, infective endocarditis with the development of valvular heart defects was noted. In 10 cases, myocarditis was combined with primary cardiomyopathies, AL amyloidosis. Treatment included the administration of antiarrhythmic, cardiotropic, immunosuppressive therapy (glucocorticoids 16-32 mg/day in 68,5% of patients, hydroxychloroquine 200-400 mg/day in 33,7%). In the arrhythmic type, complete arrhythmia suppression was achieved in 25% of cases, while partial in 58,3%. In one case, a pacemaker was implanted. In patients with a decompensated myocarditis, corticosteroids were effective regardless of the viral genome/proteins in the myocardium.

Conclusion. COVID-19 can induce subacute and chronic myocarditis with the development of isolated arrhythmias or severe heart failure.

Keywords: post-COVID myocarditis, COVID-19, immunosuppressive therapy, anticardiac antibodies, heart failure, myocardial biopsy.

Relationships and Activities: none.

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

Savina P. O.* ORCID: 0000-0002-1854-5725, Blagova O. V. ORCID: 0000-0002-5253-793X, Ainetdinova D. Kh. ORCID: 0000-0002-3333-1936, Sedov A. V. ORCID: 0000-0003-4722-8136, Pavlenko E. V. ORCID: 0000-0002-4510-7763, Lutokhina Yu. A. ORCID: 0000-0002-7154-6794, Kogan E. A. ORCID: 0000-0002-1107-3753.

*Corresponding author: polina24104@gmail.com

Received: 10.08.2024 **Revision Received:** 05.10.2024 **Accepted:** 08.10.2024

For citation: Savina P. O., Blagova O. V., Ainetdinova D. Kh., Sedov A. V., Pavlenko E. V., Lutokhina Yu. A., Kogan E. A. Subacute and chronic post-COVID myocarditis: diagnostics, clinical variants, treatment approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6089. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6089. EDN EYNACD

Ключевые моменты

- Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может приводить к развитию подострого/хронического постковидного миокардита, клинические проявления которого развиваются в среднем через 8 мес. (от 1 мес. до 3 лет) после острой COVID-19.
- Подходы к диагностике, помимо стандартного обследования, включают в себя исследование титров антикардиальных антител, биопсию с применением вирусологического и иммуногистохимического методов исследования.
- Доказана эффективность и безопасность иммуносупрессивной терапии глюкокортикостероидами и/или гидроксихлорохином.

Key messages

- Coronavirus disease 2019 (COVID-19) can lead to subacute/chronic post-COVID myocarditis, the clinical manifestations of which develop on average 8 months (from 1 month to 3 years) after acute COVID-19.
- Diagnostic approaches, in addition to standard examination, include the assessment of anticardiac antibody titers, biopsy using virological and immunohistochemical diagnostic methods.
- The efficacy and safety of immunosuppressive therapy with glucocorticoids and/or hydroxychloroquine has been proven.

В декабре 2019г в китайском городе Ухань впервые была выявлена новая коронавирусная инфекция (COVID-19, COronaVIrus Disease 2019) — острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Заболевание отличает многообразие проявлений от бессимптомных и стертых форм до развернутой клинической картины вплоть до полиорганной недостаточности и смерти. Вместе с тем в мае 2023г глава Всемирной организации здравоохранения Т. А. Гебреисус объявил, что COVID-19 больше не является чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, подчеркнув, что несмотря на "тенденцию к снижению заболеваемости", бремя COVID-19 сохраняет за собой статус пандемии. Чем длительнее и масштабнее вирус циркулирует в популяции, тем более актуальным представляется вопрос не только острого вирус-опосредованного поражения органов и систем, но и отдаленных последствий COVID-19.

Предполагается, что в механизме острого повреждения миокарда, вызванного SARS-CoV-2, одну из ключевых ролей играет ангиотензинпревращающий фермент, который экспрессируется не только в легких, но и в сердечно-сосудистой системе, в частности, в сердце. Другие предполагаемые механизмы повреждения миокарда включают: цитокиновый шторм; тяжелую гипоксемию, обусловленную респираторной дисфункцией; микроваскулярное повреждение сердца, приводящее к развитию коронарного тромбоза, ангиоспазму; эндотелит сосудов сердца. Сообщения об острых SARS-CoV-2-ассоциированных миокар-

дитах появились уже в первые месяцы пандемии [1]. Однако в описанных в литературе случаях диагностика миокардита основывалась главным образом на клинической симптоматике, связи с текущей инфекцией, повышении уровней маркеров повреждения миокарда и сердечной недостаточности (СН), данных электрокардиографии (ЭКГ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и, лишь в редких случаях, данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. "Золотым стандартом" диагностики миокардита по-прежнему остается биопсия миокарда с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием (ИГХ) [2, 3]. За более чем четырехлетний опыт пандемии сведения о прижизненных и посмертных морфологических исследованиях миокарда, персистенции вируса в миокарде в рамках затяжного SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита до сих пор представлены единичными наблюдениями.

Первые данные морфологического исследования миокарда в эпоху пандемии COVID-19 базировались преимущественно на основании исследований аутопсийного материала, а также на моделях активно индуцированного экспериментального аутоиммунного миокардита у крыс. На таких моделях впервые показано, что даже низкая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 может повреждать кардиомиоциты, что приводит к высвобождению сердечного миозина и активации резидентных антигенпрезентирующих клеток (тучные клетки, макрофаги), и в итоге к запуску воспаления [4].

Первые данные прижизненной эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) при остром SARS-CoV-2-ассоциированном миокардите были опубликованы в апреле 2020г в Милане и продемонстрировали развитие острого SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита, протекающего под маской синдрома такоцубо [5]. Способность COVID-19-ассоциированного миокардита мимикрировать под различные сердечно-сосудистые заболевания описана и в клиническом случае инфарктоподобного миокардита (подтвержденного при МРТ), развивавшегося с картиной боли в груди, подъемом сегмента ST на ЭКГ и многократным повышением тропонина при интактных коронарных артериях [6].

Важным является разнообразие вариантов течения миокардита: от острого, с давностью симптомов до месяца и различной степенью их выраженности (от малозаметных до катастрофических) и подострого миокардита (давность симптомов от месяца до полугода) до хронического, который также может иметь яркое начало.

Одно из самых масштабных исследований, посвященное оценке риска развития миокардита в исходе перенесенной COVID-19 и отдаленных рисков его развития, опубликовано в Италии в конце 2022г. Данные были получены путем поиска в Medline и Scopus по всем исследованиям, опубликованным в любое время до 1 сентября 2022г и сообщающим о долгосрочном риске возникновения миокардита у выживших после COVID-19. В анализ были включены 20875843 пациента. Из них 1245167 человек перенесли COVID-19 (и выжили). За средний период наблюдения в 9,5 мес. миокардит развился у 0,21 из 1000 пациентов, выживших после заражения COVID-19, по сравнению с 0,09 из 1000 контрольных субъектов [7].

Отдаленные последствия поражения сердца были отражены и в ретроспективном когортном исследовании в Великобритании. Из 718365 пациентов с COVID-19 у 35820 (5,0%) развился миокардит, а у 10706 (1,5%) — перикардит [8].

Рекомендации по лечению миокардитов 2013г исключают назначение иммуносупрессивной терапии (ИСТ) вируспозитивным больным, в отношении острых (в т.ч. фульминантных) миокардитов. Мнения о целесообразности стероидной терапии расходятся, однако при коронавирусном миокардите терапия стероидами обычно не вызывает опасений, ее эффективность обусловлена высокой воспалительной активностью и способностью коронавируса индуцировать спектр аутоиммунных реакций, в т.ч. затяжных [9].

В одном из недавних исследований авторы с осторожностью заявляют, что, хотя кортикостероиды часто используются при определенных формах миокардита (например, эозинофильном, гигантоклеточном, вторичном по отношению к системным заболеваниям миокардите), в отношении SARS-CoV-2-ассоциированного миокардита эта практика основана на эмпирических данных и необходимы рандомизированные клинические исследования для разработки оптимального лечения [10].

Целью исследования является изучение механизмов и клинических форм подострого и хронического миокардита после инфекции SARS-CoV-2 с применением морфологического и вирусологического исследований и разработка подходов к его лечению.

Материал и методы

В одноцентровое когортное проспективное исследование включено 89 больных, средний возраст 47,6±13,5 лет, от 18 до 80 лет, 38 (42,7%) женщин и 51 (57,3%) мужчина. Исследование проводилось на базе кардиологического отделения Факультетской терапевтической клиники им. В. Н. Виноградова Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Критериями включения были лабораторно и/или инструментально подтвержденная перенесенная не менее 2 мес. назад COVID-19, связь кардиальных симптомов (нарушения ритма и проводимости, СН) с перенесенной инфекцией, наличие по крайней мере двух Lake-Louise критериев миокардита (2018г) по

данным МРТ с контрастированием гадолинием и/или наличие далласских критериев миокардита, дополненных иммуногистохимическими критериями, по данным ЭМБ.

Критериями исключения были миокардит, верифицированный до COVID-19 с помощью МРТ сердца и/или ЭМБ, предшествующая ИСТ, ишемическая болезнь сердца с гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий (>70%), инфаркт миокарда в анамнезе, системные заболевания соединительной ткани, операции на сердце давностью <2 мес.

Всем пациентам выполнялось стандартное инструментальное обследование: регистрация ЭКГ при поступлении и в динамике, трансторакальная ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ. МРТ сердца с внутривенным контрастированием гадолинием (НЦССХ им. А. Н. Бакулева; УКБ № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова) выполнена 59 пациентам. Для исключения коронарного атеросклероза, структурной патологии сердца по показаниям выполнялись мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с внутривенным контрастированием (n=7). Коронароангиография (КАГ) выполнялась 35 больным с факторами риска ишемической болезни сердца и при наличии характерных жалоб. Одному пациенту 35 лет показания к КАГ определены в связи с впервые зарегистрированной при ЭКГ полной блокадой левой ножки пучка Гиса (ПБЛНПГ).

В 42,7% случаев (n=38) проводилось морфологическое исследование миокарда. Анализ материала выполнялся на кафедре патологической анатомии им. акад. А. И. Струкова Первого МГМУ имени И. М. Сеченова, включал в себя стандартное гистологическое исследование в световом микроскопе с окраской гематоксилином-эозином и пикрофуксином по Ван Гизону, дополнительную окраску конго-рот на амилоид с исследованием препаратов в поляризующем свете. Проводилось также ИГХ с антителами к CD3, CD20, CD45, CD68, а также к белкам коронавируса (спайк- и нуклеокапсидный белок). Дополнительно проводилось исследование миокарда методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на ДНК парвовируса B19, вирусов герпеса 1, 2, 6, 8 типов, герпеса зостер, вируса Эпштейна-Барр, цитомегаловируса, аденовирусов (ООО "ДНК технология"), а также РНК SARS-Cov-2 в 14 случаях (ФГБНУ "ЦНИИ туберкулеза"). В большинстве случаев материал был получен путем выполнения ЭМБ правого желудочка. В четырех случаях исследовался материал, полученный интраоперационно (включая гистологическое исследование стенки брюшной аорты у пациента с аортитом). В двух случаях проводилось исследование аутопсийного материала (у одной из умерших больных при жизни была выполнена ЭМБ).

Дополнительно всем пациентам проводилось исследование крови на уровень антикардиальных антител (АкАт): антитела к антигенам ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор (АНФ)), эндотелия, гладкой мускулатуры, волокон проводящей системы сердца. У 9 пациентов проведены ПЦР крови на ДНК вирусов герпетической группы, парвовируса B19 (ЦМД НИИ эпидемиологии; лаборатория "ДНК-технология").

Статистический анализ проведен с помощью программы IBM SPSS Statistics 23. Количественные признаки при их нормальном распределении представлены как M±δ (среднее ± одно стандартное отклонение), в виде медианы с указанием 1-го и 3-го квартилей в случае ненормального распределения. Нормальность распределения проверялась с помощью теста Колмогорова-Смирнова, достовер-

Таблица 1

Характеристика пациентов с постковидным миокардитом

Параметр	Значение
Количество пациентов	89
Пол (мужской/женский)	51/38
Возраст, лет	47,6±13,5
Перенесенная COVID-19, легкая форма	67 (75,3%)
Перенесенная COVID-19, среднетяжелая форма (с пневмонией)	22 (24,7%)
Срок возникновения симптомов после COVID-19, мес.	8,0 [4; 17,5]
Вакцинация до COVID-19	8 (8,9%)
Вакцинация после COVID-19	18 (20,2%)
Лейкоциты, $*10^9$	6,9 [5,4; 7,9]
Гемоглобин, г/л	143,8±17,4
С-реактивный белок, мг/л	5,2 [1,0; 5,8]
СОЭ, мм/ч	11,0 [5,0; 14,0]
Выявление специфического АНФ	73 (65%)
Повышение АкАт в ⩾3 раза	89 (100%)
Толщина ЗСЛЖ, мм	9,0 [8,0; 10,0]
Толщина МЖП, мм	10,0 [8,0; 11,0]
КДР ЛЖ, см	5,8±1,0
КДО ЛЖ, мл	143,0 [87,5; 193,5]
КСО ЛЖ, мл	85,6 [36,6; 137,3]
ФВ ЛЖ, %	35,5 [27,0; 55,0]
Размер ЛП, см	4,3 [3,7; 4,7]
Объем ЛП, мл	76,5 [51,0; 103,8]
Объем ПП, мл	59,0 [40,5; 82,0]
Размер ПЖ, см	3,2±0,6
СДЛА, мм рт.ст.	31,0 [24,8; 44,3]
МР, степень	1 [1; 1,5]

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АкАт — антикардиальные антитела, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция.

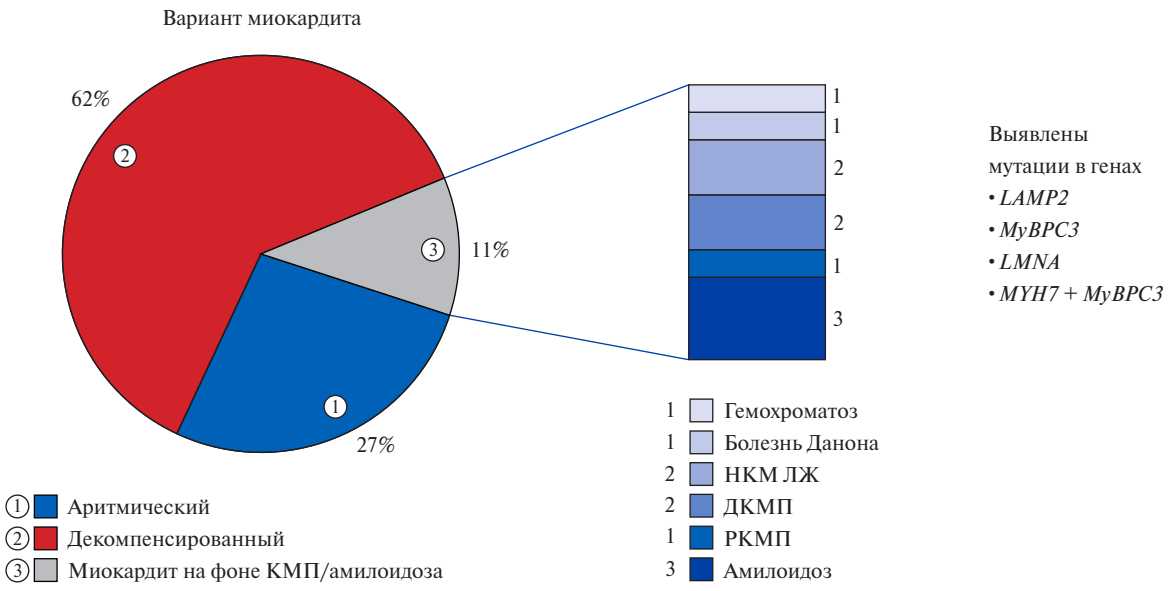


Рис. 1. Варианты постковидного миокардита.
Сокращения: ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, КМП — кардиомиопатия, НКМ ЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия.

ность различий — с помощью критериев Стьюдента, Манна-Уитни, Уилкоксона. Для сравнения частот (номинальных данных) в сравниваемых группах использовалось построение таблиц сопряжённости с определением точного критерия Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на исследование, одобренное Локальным этическим комитетом Сеченовского университета (протокол № 22-21 от 09.12.2021).

Результаты

Характеристика пациентов и основные лабораторно-инструментальные параметры представлены в таблице 1.

Диагноз постковидного миокардита устанавливался на основании анамнестических, клинико-эпидемиологических, лабораторных и инструментальных данных.

У всех пациентов перенесенная COVID-19 была подтверждена лабораторными методами исследования (во время течения инфекции или ретроспективно): у 29,2% пациентов (n=26) определением РНК SARS-CoV-2 в материале назофарингеального мазка методом ПЦР во время болезни, у 8 пациентов — повышением специфических иммуноглобулинов класса М (IgM) к SARS-CoV-2 во время болезни, последующим появлением и сохранением специфических IgG (сероконверсией) у 78 (87,6%) больных. Признаки двусторонней полисегментарной пневмонии при МСКТ органов грудной клетки выявлены у 24,7% пациентов (n=22).

У всех пациентов отмечена связь появления или обострения кардиальных симптомов с COVID-19. Выделены следующие клинические варианты постковидного миокардита: аритмический (n=24) с впервые возникшими нарушениями ритма и/или проводимости сердца при нормальной сократимости миокарда; декомпенсированный (n=65) с впервые выявленной СН, в их числе выделен вариант, развившийся на фоне первичных (генетических) кардиомиопатий и амилоидоза (n=10). Первичные кардиомиопатии были представлены некомпактным миокардом левого желудочка (ЛЖ) в двух случаях, рестриктивной кардиомиопатией, дилатационной кардиомиопатией у двух больных, гемохроматозом с поражением сердца, болезнью Данона. При молекулярно-генетическом исследовании выявлены мутации генов *LAMP2*, *MyBPC3*, *LMNA*, сочетание мутации генов *MYH7* и *MyBPC3*. AL-амилоидоз диагностирован у троих больных (рис. 1).

Аритмический вариант постковидного миокардита

До перенесенной COVID-19 анамнестически нарушений ритма и проводимости не было ни у кого. Срок возникновения аритмий после COVID-19 составил 7,5 [3,3; 19,6] (от 2 до 34 мес.).

При ЭКГ обращали на себя внимание признаки недостаточного нарастания амплитуды зубца R в грудных отведениях V_1-V_3, феномен ранней реполяризации желудочков.

При ЭхоКГ не выявлено структурной патологии (табл. 2).

При МРТ сердца у всех обследованных больных выявлены признаки диффузного или локального интра-

Таблица 2

Сравнительная клиническая характеристика больных с аритмическим и декомпенсированным вариантами постковидного миокардита

Параметр	Аритмический вариант	Декомпенсированный вариант, включая пациентов с КМП	Р
Количество пациентов	24	65	
Возраст, лет	43,5±15,9	49,1±15,2	нд
Пол (мужской/женский)	16/8	22/43	нд
Перенесенная COVID-19, среднетяжелая форма (с пневмонией)	7	15	нд
Выявление специфического АНФ	15	50	нд
Титры специфического АНФ	1:80 [0; 1:320]	1:40 [0; 1:320]	нд
Титры АтЭ	1:160 [1:40; 1:320]	1:80 [0; 1:320]	0,025
Титры АтКМЦ	1:80 [1:40; 1:160]	1:80 [1:40; 1:320]	нд
Титры АтГМ	1:80 [1:40; 1:160]	1:80 [1:40; 1:320]	нд
Титры АтВПС	1:160 [1:80; 1:120]	1:160 [1:40; 1:320]	нд
КДО ЛЖ, мл	87,5±21,6	170,7±67,1	<0,001
КДР ЛЖ, см	4,7±0,4	6,07±0,9	<0,001
ФВ ЛЖ, %	58,3±6,2	32,6±10,1	<0,001
Размер ЛП, см	3,5±0,6	4,7±1,0	0,012
Объем ЛП, мл	45,7±13,4	96,3±35,9	<0,001
Размер ПЖ, см	2,6±0,5	3,4±0,5	<0,001
Объем ПП, мл	40,4±11,9	73,7±35,3	0,048
СДЛА, мм рт.ст.	24,5±5,1	38,4±11,6	0,027
Толщина МЖП, см	8 [7; 12]	10 [6; 18]	0,01

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АтВПС — антитела к антигена волокон проводящей системы сердца, АтГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АтКМЦ — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АтЭ — антитела к антигенам эндотелия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КМП — кардиомиопатия, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, МР — митральная регургитация, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ФВ — фракция выброса, COVID-19 (COronaVIrus Disease 2019) — новая коронавирусная инфекция.

Таблица 3

Подходы к лечению постковидного миокардита

Клинический вариант	Аритмический	Декомпенсированный, включая пациентов с первичными КМП и амилоидозом	p
Метилпреднизолон	15	46	<0,001
Доза метилпреднизолона, мг/сут.	16 [8; 16]	24 [16; 24]	<0,001
Гидроксихлорохин, 200 мг/сут.	20	10	нд
НОАК, варфарин	5	34	нд
иАПФ/АРА	7/2	9/6	нд
Бета-блокаторы	18	56	нд
Сакубитрил/валсартан	0	46	<0,001
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	3	54	<0,001
Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа	0	39	<0,001
Петлевые диуретики	1	53	<0,001
Амиодарон	5	30	0,03
Соталол	4	2	0,046
Антиаритмические препараты 1С класса	16	1	<0,001

Сокращения: АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, КМП — кардиомиопатия, НОАК — новые оральные антикоагулянты.

миокардиального/субэпикардиального отсроченного накопления гадолиния в миокарде, увеличения времени релаксации миокарда в режиме Т2, признаки гиперемии, у одного пациента — дилатация обоих предсердий, в одном случае — небольшое увеличение индексированного объема ЛЖ без признаков снижения сократимости, еще в одном случае — признаки отека миокарда (рис. 2). У двух пациентов выявлены призна-

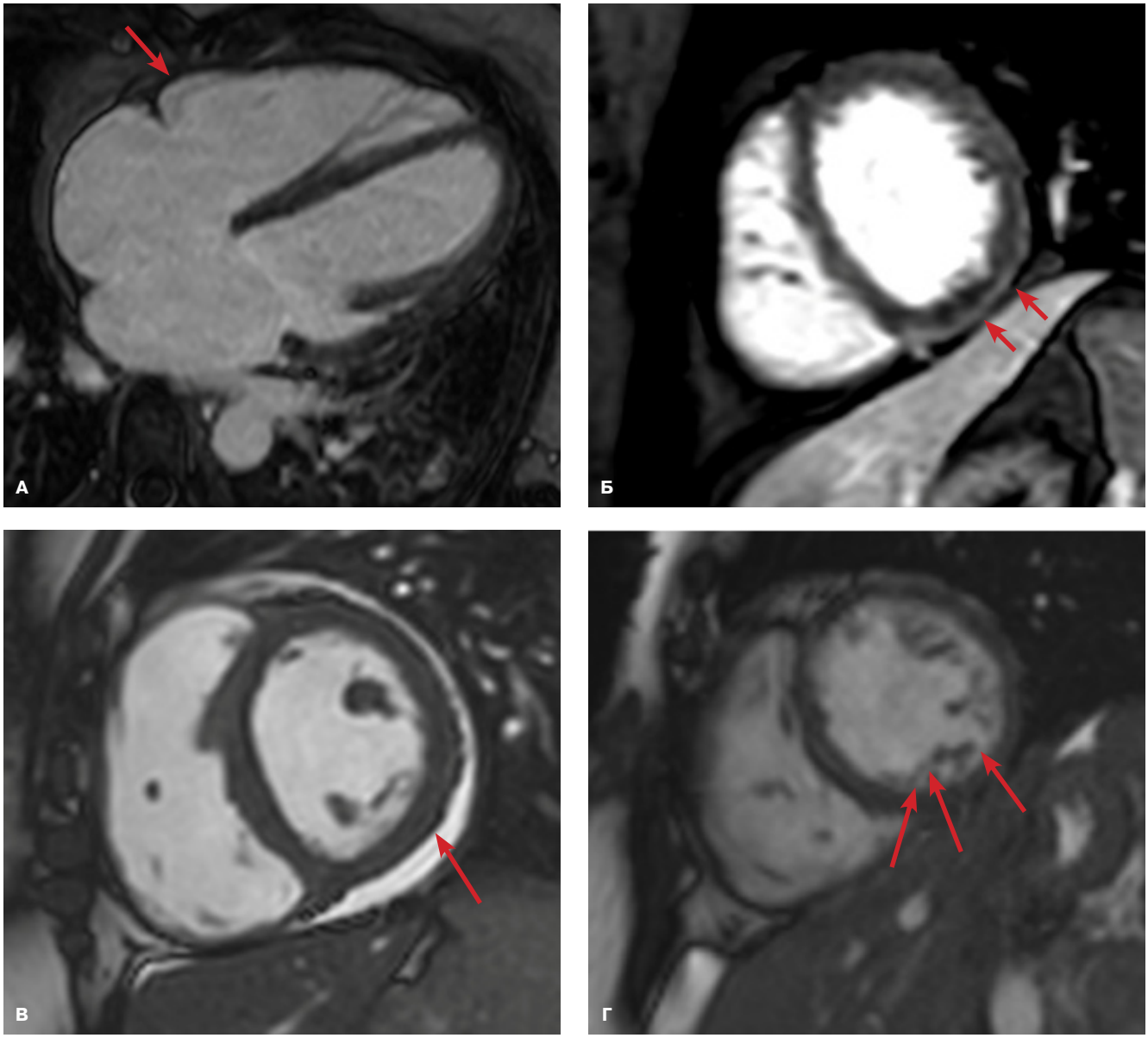


Рис. 2. Данные МРТ сердца у больных с постковидным миокардитом.
Примечание: А. Отек миокарда. Последовательность кино-МРТ. Четырехкамерная длинная ось левого желудочка; **Б**. Субэпикардиальное отсроченное накопление гадолиния. Последовательность Inversion Recovery. Короткая ось левого желудочка; **В**. Выпот в полости перикарда. Последовательность Inversion Recovery. Короткая ось левого желудочка; **Г**. Признаки повышенной трабекулярности миокарда левого желудочка. Субэпикардиальное накопление гадолиния по заднебоковому сегменту левого желудочка. Последовательность Inversion Recovery. Короткая ось левого желудочка.

ки повышенной трабекулярности миокарда ЛЖ, не достигающей критериев некомпактного миокарда.

У всех больных отмечено повышение АкАт в 3 и более раза, у 65,2% (n=15) выявлен специфический АНФ в различных титрах, отсутствующий в норме и отражающий высокую иммунологическую активность миокардита (рис. 3).

Структура аритмий (рис. 4) была представлена как изолированными нарушениями ритма сердца (НРС), так и их сочетанием.

Подходы к терапии включали в себя назначение антиаритмической терапии (ААТ) и ИСТ (табл. 3). Большинство пациентов (75%, n=18) получали ААТ препаратами IC класса — пропафеноном, этацизином, лаппаконитина гидробромидом (в т.ч. в сочетании с соталолом у 3 больных). 3 пациента получали амиодарон в связи с неэффективностью ААТ препаратами других классов. У 2 пациентов с частой наджелудочковой экстрасистолией (НЖЭС) проводилась терапия бета-блокаторами.

При контрольном суточном мониторировании ЭКГ доказан регресс НРС. У 12 пациентов (50%) с частой НЖЭС и желудочковой экстрасистолии (ЖЭС) отмечено снижение частоты эктопии на ⩾75%.

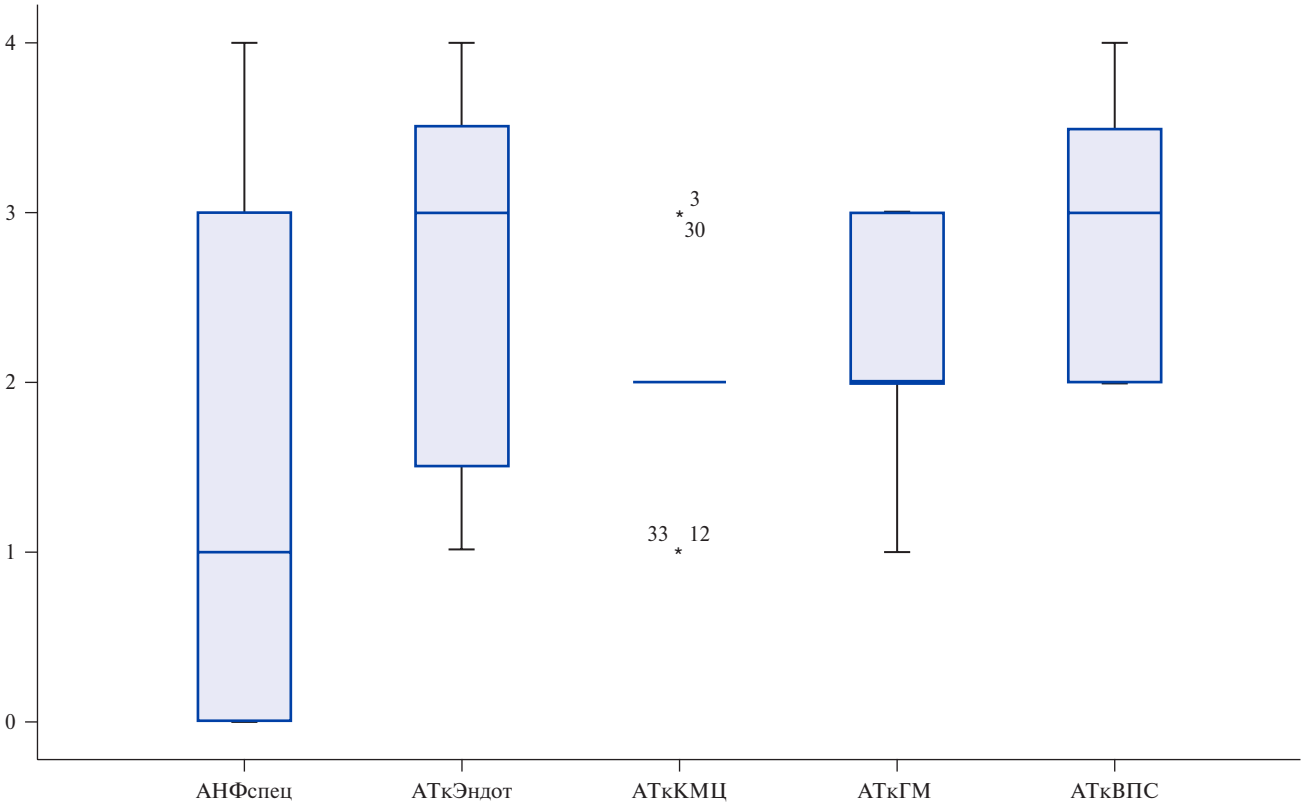


Рис. 3. Титры АкАт у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита.
Примечание: 1:40 (норма для всех видов антител, кроме отсутствующего в норме АНФ), 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320.
Сокращения: АНФспец — специфический антинуклеарный фактор, АтВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца, АТкГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АТкКМЦ — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АТкЭндот — антитела к антигенам эндотелия.

У 2 пациентов (8,3%) — снижение частоты эктопии на 50%. У 3 пациенток (12,5%) с исходно зарегистрированными 36 тыс., 22 тыс. и 16 тыс. желудочковых экстрасистол в сутки достигнуто полное подавление эктопии. У 3 пациентов (12,5%) с пароксизмальной формой мерцательной аритмии (МА) удалось добиться стойкого удержания синусового ритма на фоне приема антиаритмических препаратов 1С класса и амиодарона. В одном случае имплантирован электрокардиостимулятор.

Кроме того, больным с высокой иммунологической активностью миокардита проводилась ИСТ метилпреднизолоном 8-16 мг/сут., с умеренной — мягкая ИСТ гидроксихлорохином 200 мг/сут., в ряде случаев — их сочетанием. Критериями отмены ИСТ являлись подавление как иммунологической активности миокардита, так и регресс НРС при контрольных суточных мониторированиях ЭКГ. Сроки проведения терапии варьировали от 4 до 24 мес. Предпосылками к пролонгированию ИСТ являлось в первую очередь сохранение высокой иммунологической активности миокардита по данным исследования уровня АкАт.

При контроле титров АкАТ (n=10; средний срок наблюдения 6 [4; 10] мес.) отмечено их снижение. Снижение титра специфического АНФ было близким к статистически достоверному (p=0,057).

По прошествии 4-6 мес. попытка отмены ААТ была предпринята у 6 пациентов с экстрасистолией, при этом у пятерых она оказалась оправданной, возобновлений перебоев в работе сердца не отмечено. У одной пациентки с частой ЖЭС (до 16 тыс. в сут.) с полным подавлением эктопии на фоне приема этацизина в сочетании с бета-блокаторами, отмечено возобновление аритмии (>4 тыс. ЖЭС в сут.) после отмены ААТ. Остальные пациенты продолжили прием ААТ.

Интервенционное лечение аритмий выполнялось 4 пациентам. 1 пациентке до включения в исследование проводилась безуспешная попытка радиочастотной аблации основания ушка правого предсердия, в дальнейшем была продолжена терапия пропафеноном. У одной пациентки 2 попытки радиочастотной изоляции устьев легочных вен по поводу МА оказались неэффективными, в исходе развился парез правого купола диафрагмы. Принято решение о продолжении приема амиодарона для удержания синусового ритма. Еще двоим пациентам на фоне подавления активности миокардита успешно выполнена радиочастотная катетерная аблация по поводу МА и частой мономорфной ЖЭС.

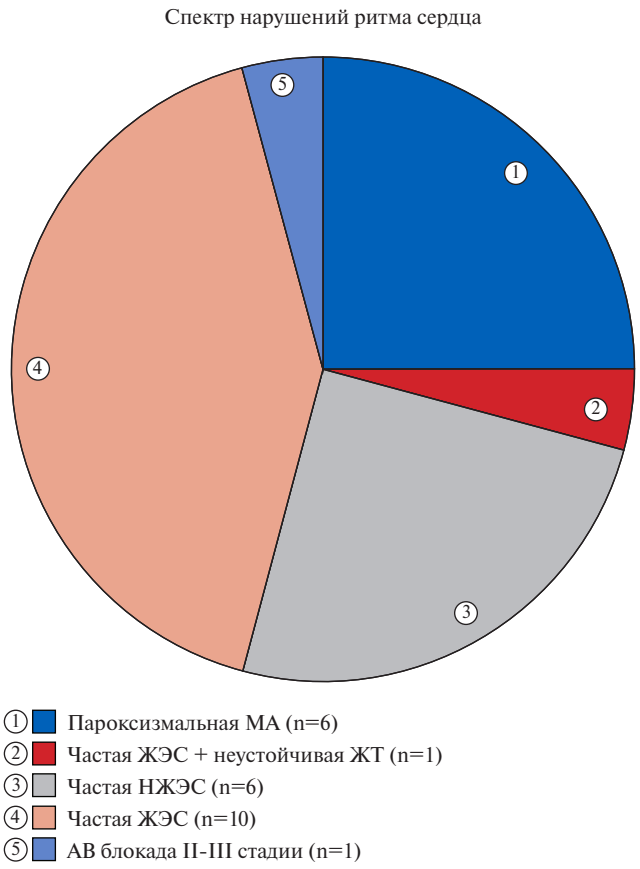


Рис. 4. Структура нарушений ритма и проводимости у больных с аритмическим вариантом постковидного миокардита (общее число случаев n=24).
Сокращения: АВ — атриовентрикулярная, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, МА — мерцательная аритмия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия.

Декомпенсированный вариант постковидного миокардита

Пациенты с декомпенсированным вариантом миокардита поступили в клинику в связи с застойной хронической СН II-IV функционального класса, которая у 43% больных носила характер бивентрикулярной. Тяжелое течение COVID-19 ретроспективно отмечено лишь у нескольких больных — дыхательная недостаточность, потребовавшая кислородотерапии, развилась у 6 больных. Троим пациентам понадобились наблюдение и лечение в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

До включения в исследование 17 человек страдали артериальной гипертензией, у 11 человек был сахарный диабет 2 типа. Один пациент перенес острое нарушение мозгового кровообращения (кардиоэмболический подтип). У двух пациентов выявлен двустворчатый аортальный клапан. Три пациента страдали бронхиальной астмой. У двоих имелся хронический вирусный гепатит С, по поводу чего в дальнейшем была начата противовирусная терапия по месту жительства.

На ЭКГ наиболее часто выявлялись снижение вольтажа комплексов QRS, признаки гипертрофии ЛЖ, отрицательные зубцы Т. НРС были представлены МА в 34,3% случаев. ПБЛНПГ зарегистрирована у 5 больных, в т.ч. у 1 пациента с вероятным SARS-CoV-2-ассоциированным коронариитом.

При ЭхоКГ выявлены систолическая дисфункция, дилатация камер сердца, повышение систолического давления в легочной артерии (табл. 2).

При исследовании титров АкАт доказана высокая иммунологическая активность миокардита. В 67,7% случаев выявлен специфический АНФ (рис. 5), в подгруппе больных с первичными кардиомиопатиями, включая пациентов с амилоидозом, АНФ определялся у всех.

При морфологическом исследовании, наряду с лимфоцитарным миокардитом (86,8% биопсий) отмечена относительно высокая частота наиболее тяжелых и редких форм миокардита — эозинофильного (в 10,5% случаев, n=4) и фатального гигантоклеточного в одном случае (рис. 6).

Методом ПЦР РНК SARS-CoV-2 выявлена в миокарде у 85,7% обследованных больных (n=12), максимальный срок персистенции вируса после острой инфекции составил 18 мес. Спайк- и нуклеокапсидный протеины SARS-CoV-2 методом ИГХ выявлены у всех больных (рис. 6).

Характерно было одновременное с миокардитом развитие эндокардита (рис. 7). У 5 больных (в 13,1%) выявлены морфологические признаки небактериального тромбоэндокардита. В одном случае отмечено развитие подострого инфекционного эндокардита, еще в четырех случаях — менее яркого клинически эндокардита без четких критериев инфекционного (иммунного?) с формированием вследствие этого необратимых клапанных пороков сердца (митральной недостаточности в 2 случаях, аортальной — у 3 больных).

В одном случае миокардит сопровождался IgG4- и ANCA-отрицательным аортитом с формированием прогрессирующей аневризмы аорты, что потребовало оперативного лечения.

В одном случае у молодого пациента 35 лет с впервые зарегистрированной ПБЛНПГ, глобальной систолической дисфункцией с падением фракции выброса до 33% в сочетании с зонами нарушения локальной сократимости при ЭхоКГ, клинической картиной СН диагностирован активный лимфоцитарный миокардит в сочетании с гемодинамически значимым стенозом передней межжелудочковой артерии. На фоне комплексной терапии (кардиотропная терапия, ИСТ метилпреднизолоном 24 мг/сут., реваскуляризация) отмечены исчезновение ПБЛНПГ и нормализация глобальной и локальной систолической функций миокарда. При МСКТ сердца не получено данных за рубцовое поражение, что позволило

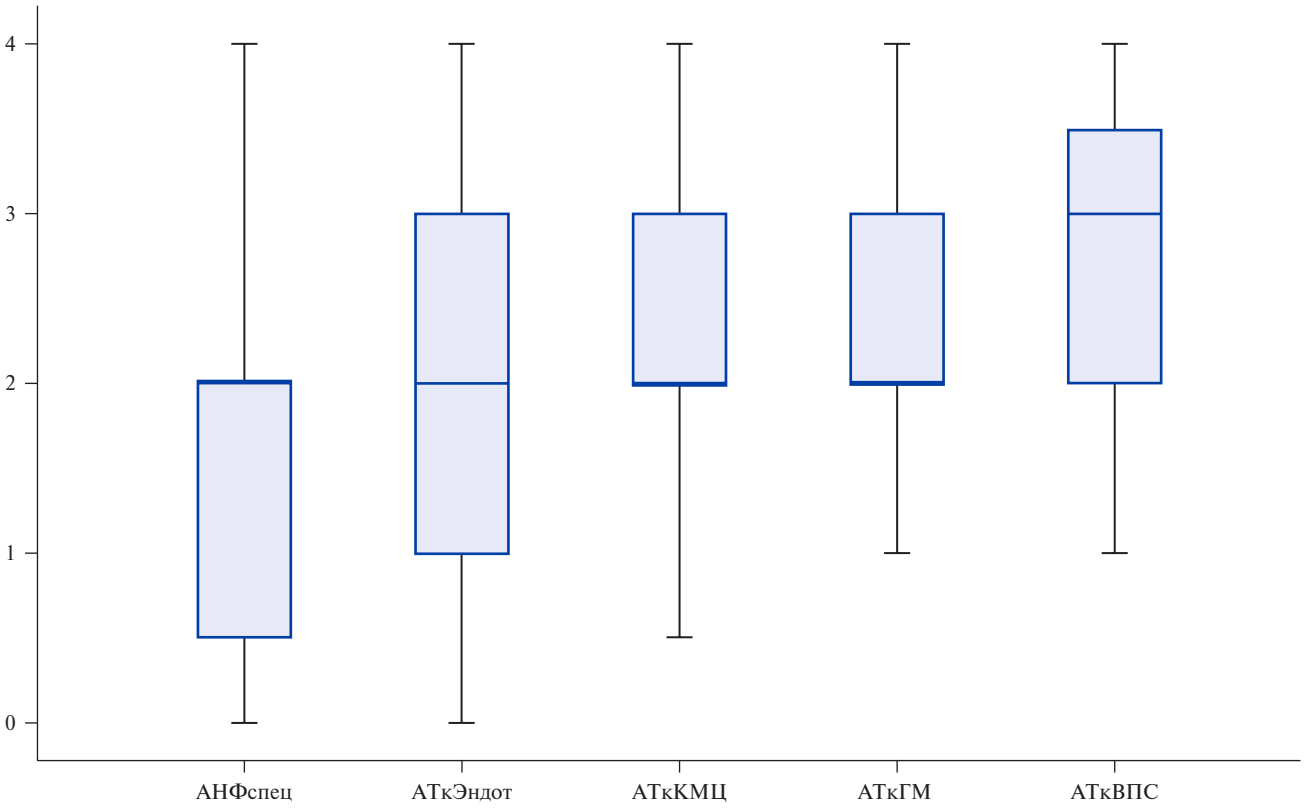


Рис. 5. Титры АкАт у пациентов с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита в целом.
Примечание: 1:40 (норма для всех видов антител, кроме отсутствующего в норме АНФ), 2 — 1:80, 3 — 1:160, 4 — 1:320.
Сокращения: АНФспец — специфический антинуклеарный фактор, АтВПС — антитела к антигенам волокон проводящей системы сердца, АТкГМ — антитела к антигенам гладкой мускулатуры, АТкКМЦ — антитела к антигенам кардиомиоцитов, АТкЭндот — антитела к антигенам эндотелия.

расценить преходящую систолическую дисфункцию как следствие инфарктоподобного варианта миокардита; выявлено диффузное утолщение стенок коронарных артерий, в наибольшей степени соответствующее картине коронариита.

Постковидный миокардит у пациентов с первичными кардиомиопатиями и амилоидозом

В отдельную подгруппу выделены пациенты с миокардитом, развившимся на фоне первичных (генетических) кардиомиопатий и амилоидоза. Включены 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины), средний возраст составил 48,4±11,8 лет (от 31 до 67 лет). Ранее диагноз кардиомиопатии либо не подозревался ввиду отсутствия клинических проявлений до присоединения миокардита, либо был ошибочным/не верифицированным. COVID-19 была подтверждена у всех больных положительным результатом ПЦР-теста во время болезни (n=5) и/или сероконверсией. Средний срок от момента заболевания COVID-19 до диагностики миокардита составил 8,5 [5,5; 11,5] мес. Шестерым больным была выполнена МРТ. Интерпретировать данные МРТ, включая природу отсроченного накопления гадолиния, в контексте имеющихся паттернов кардиомиопатий, было сложно. Тем не менее у всех пациентов наблюдалось субэпикардиальное отсроченное накопление гадолиния, признаков отека не наблюдалось ни в одном случае. Отмечались также перикардиальный выпот, повышение объема внеклеточной жидкости и признаки гиперемии миокарда в различных сочетаниях.

В 6 случаях диагноз активного лимфоцитарного миокардита верифицирован морфологически (5 ЭМБ и одна интраоперационная биопсия). РНК коронавируса была обнаружена методом ПЦР у 3 пациентов, а наличие белков коронавируса в миокарде было подтверждено методом ИГХ у всех пациентов. В одном случае (59-летний мужчина с некомпактным миокардом ЛЖ) в миокарде также была обнаружена ДНК парвовируса B19.

Подходы к лечению включали в себя назначение стандартной кардиотропной и ААТ (табл. 3).

Проводилась ИСТ метилпреднизолоном в средних и высоких дозах. Причем в группе больных с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита достоверно чаще использовались антагонисты рецепторов неприлизина, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, петлевые диуретики, амиодарон. Пациенту с генетически верифицированной дилатационной кардиомиопатией

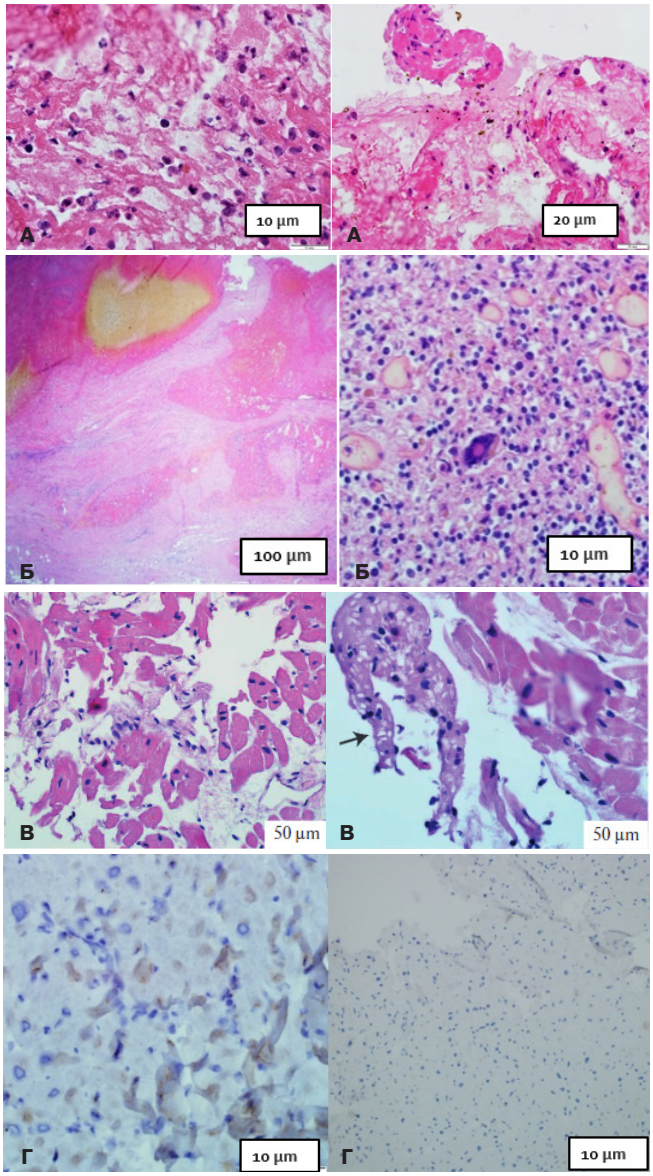


Рис. 6. Данные морфологического исследования миокарда у больных с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита (эндомиокардиальные биоптаты правого желудочка).
Примечание: А. Окраска гематоксилин-эозином. Эозинофильный миокардит; **Б**. Окраска гематоксилин-эозином. Гигантоклеточный миокардит; **В**. Окраска гематоксилин-эозином. Лимфоцитарный миокардит; **Г**. ИГХ-исследование. Положительная реакция на нуклеокапсидный белок SARS-Cov-2 в клетках инфильтрата, отдельных кардиомиоцитах и периваскулярно.
Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

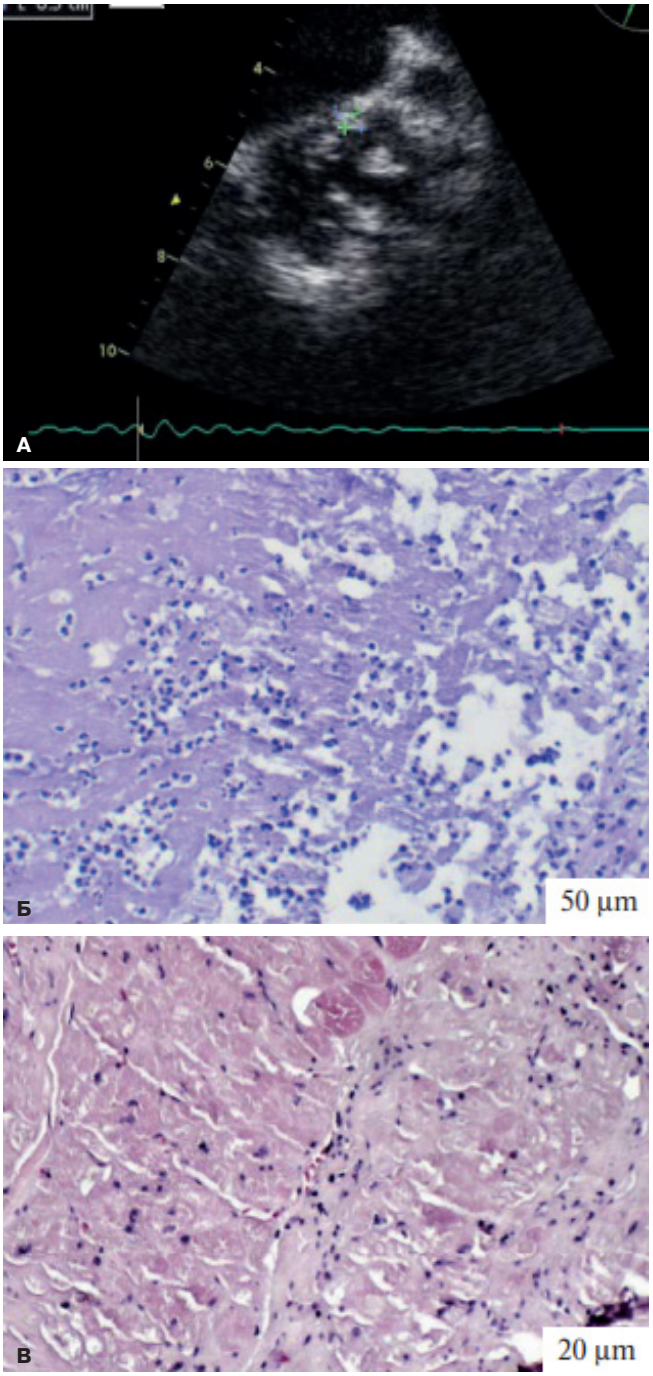


Рис. 7. Инфекционный эндокардит двустворчатого аортального клапана.
Примечание: А. ЭхоК Г. Вегетация на створке двустворчатого аортального клапана; **Б**. Интраоперационный биоптат эндокарда удаленного аортального клапана — диффузная нейтрофильная инфильтрация; **В**. Интраоперационный биоптат миокарда левого предсердия — лимфоцитарная инфильтрация.
Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

имплантировано устройство сердечной ресинхронизирующей терапии (CRT-D).

При контроле титров АкАТ (n=15; средний срок наблюдения 6 [4; 10]) отмечено статистически достоверное снижение титра антител кардиомиоцитов ($p<0,05$).

ЭхоКГ в динамике выполнена в 46 случаях. При среднем сроке наблюдения в 10 [6; 15,3] мес. отмечены статистически достоверные улучшения основных структурно-функциональных показателей (рис. 8).

Летальность составила 6,7% (6 пациентов с декомпенсированной формой постковидного миокардита, включая 1 пациентку с гигантоклеточным миокардитом, 2 пациентов с AL-амилоидозом). В одном случае пациенту с лимфоцитарным миокардитом проведена успешная трансплантация сердца.

Обсуждение

В настоящем исследовании представлено 89 случаев постковидного миокардита, развившегося в среднем спустя 8 мес. после COVID-19. Преобладание в клинической картине изолированных нарушений ритма и проводимости в отсутствие систолической дисфункции миокарда позволило выделить аритмический вариант постковидного миокардита. В большинстве случаев симптомные нарушения ритма, возникшие после инфекции, являлись поводом для обращения к врачу. Спектр аритмий варьировал от потенциально жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости (устойчивая желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада II-III степени) до нечастой НЖЭС. Не выявлено достоверного влияния степени тяжести перенесенной COVID-19 и характера НРС.

До сих пор в литературе имеется недостаточно сведений об аритмиях как о проявлении миокардита, ассоциированного с COVID-19. Не вызывает сомнений высокая частота развития НРС во время острой COVID-19. Факторы риска аритмии у пациентов с COVID-19 могут включать гипоксию; дисбаланс электролитов; острое повреждение миокарда вследствие поражения коронарных артерий, острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса; также лекарственных взаимодействий, например, с препаратами, влияющими на интервал QT.

В октябре 2021г Всемирная организация здравоохранения ввела новый термин — постковидный синдром ("long-COVID", "post-acute COVID-19 syndrome"). Он определяется как синдром, развивающийся через 3 мес. после COVID-19 с симптомами, которые продолжаются не менее 2 мес. и не могут быть объяснены другим диагнозом. Точный механизм развития этого синдрома неясен. Высказаны предположения о недостаточном иммунном ответе на инфекцию, длительной воспалительной реакции, о расстройстве адаптации и повторном заражении SARS-CoV-2 в качестве возможных механизмов развития постковидного синдрома. Симптомы могут включать в себя утомляемость, миалгии, расстройства сна, сердцебиение, затяжной кашель, одышку, субфебрилитет. Вместе с тем порой "неспецифические" симптомы могут скрывать под собой развитие отдаленных осложнений инфекции [11]. Это подчеркивает необходимость тщательного обследования пациентов с жалобами на приступы сердцебиения, перебои в работе сердца или необъяснимые эпизоды потери сознания.

В 2023г описан случай развития неустойчивой желудочковой тахикардии у 17-летнего пациента с верифицированным лабораторно (повышение уровня тропонина) и при МРТ миокардитом, ассоциированным с вакцинацией мРНК-вакциной против COVID-19, в отсутствие убедительных данных о перенесенной ранее инфекции. Трансторакальная

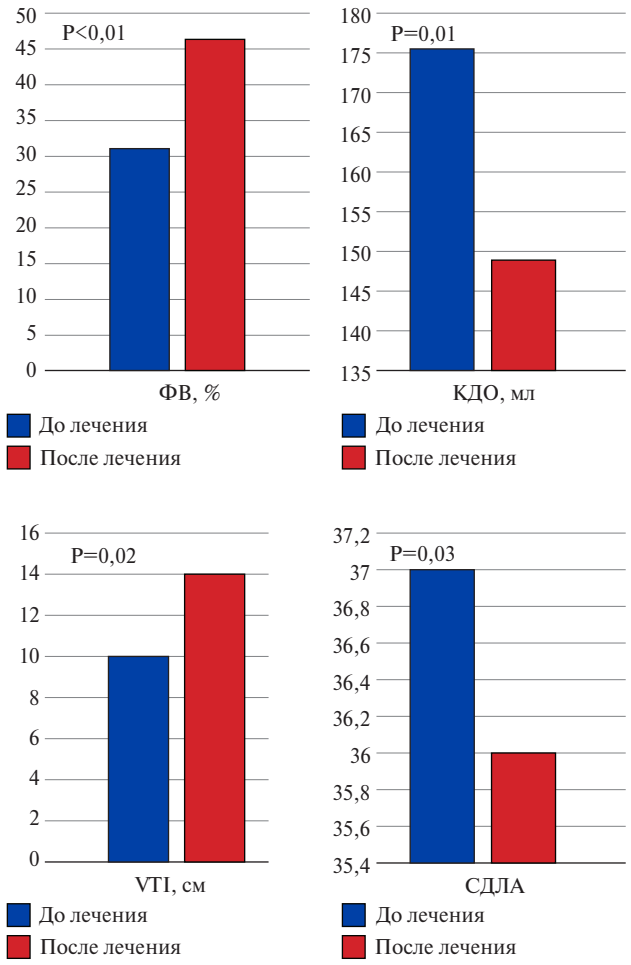


Рис. 8. Динамика структурно-функциональных параметров сердца у больных с декомпенсированным вариантом постковидного миокардита в результате фоне комплексной терапии.

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, VTI — интеграл линейной скорости потока (velocity time integral).

ЭхоКГ не выявила структурной патологии сердца, что позволяет расценить состояние как аритмический вариант миокардита, ассоциированного с вакцинацией [12].

Описан случай аутопсийного исследования миокарда у 69-летнего мужчины с рефрактерным кардиогенным шоком [13]. ПЦР мазков из носоглотки и образцов бронхоальвеолярного лаважа РНК SARS-CoV-2 дали отрицательные результаты. При аутопсии выявлен незначительный коронарный атеросклероз. Морфологическое исследование миокарда выявило наличие интенсивной мультифокальной воспалительной инфильтрации в желудочках и в межжелудочковой перегородке. При ИГХ анализе антител к нуклеокапсидному белку SARS-CoV-2 в клетках миокарда, выявлен положительный их титр. При ПЦР-исследовании выявлена РНК SARS-CoV-2, что впервые показало присутствие вирусного генома в миокарде.

В отечественном исследовании 77 аутопсийных образцов миокарда умерших от тяжелой COVID-19 выявлено, что основным морфологическим проявлением инфекции в миокарде является эндотелит с дисплазией и активацией эндотелиоцитов, приводящий к кровоизлияниям, тромбозу артерий и некрозам [14]. Это нашло отражение и в нашем исследовании — доказана высокая частота развития тромбоэндокардита.

Морфологически верифицированные случаи со сроком развития более одного месяца после острой инфекции до сих пор практически не описаны, тем более отсутствуют серии наблюдений, регистры больных с верифицированным постковидным миокардитом, попытки их активного лечения.

Описан клинический случай проведения ЭМБ ЛЖ у ранее здоровой 59-летней пациентки с симптомами выраженной одышки спустя 4 нед. после развития легочных симптомов. В анализах крови наблюдалось повышение уровней кардиоспецифических маркеров. В биоптатах обнаружен геном SARS-CoV-2, иммуногистохимический анализ подтвердил выраженное интрамиокардиальное воспаление в отсутствие признаков некроза. При гистологическом исследовании выявлены гипертрофированные кардиомиоциты. При повторной ЭМБ через 3 нед. отмечены снижение инфильтрации воспалительными клетками, исчезновение вирусного генома, что в совокупности с клиническим улучшением подтвердило регресс миокардита [15]. В нашем исследовании доказана более длительная персистенция вируса в миокарде — вплоть до 18 мес.

Лечение миокардита, помимо стандартной кардиотропной терапии, базируется на ИСТ глюкокортикостероидами. При коронавирусном миокардите терапия стероидами обычно не вызывает опасений, ее эффективность обусловлена высокой воспалительной активностью и способностью коронавируса индуцировать спектр аутоиммунных реакций, в т.ч. затяжных. Нами опубликованы первые данные об эффективности монотерапии кортикостероидами в лечении морфологически верифицированного постковидного миокардита с систолической дисфункцией, в т.ч. при обнаружении РНК в миокарде [16]. В настоящем исследовании эти данные получили подтверждение в более многочисленной когорте больных, причем до назначения ИСТ применение ААТ и/или стандартной кардиотропной терапии хронической СН достаточного эффекта не имело.

В наиболее тяжелых случаях миокардит требует трансплантации сердца. Из более чем 6 тыс. пациентов в возрасте старше 18 лет, перенесших трансплантацию сердца с июля 2020г по май 2022г в базе данных United Network for Organ Sharing (США), у 12 (0,2%) пациентов был постковидный миокардит [17]. При этом однолетняя выживаемость без отторжения трансплантата составила 100% среди пациентов с COVID-19-ассоциированным миокардитом и 88,5% среди пациентов, перенесших трансплантацию сердца по другим причинам. Несмотря на сравнительно небольшой объем выборки, в нашем исследовании отмечен один случай успешной трансплантации сердца у пациента с активным лимфоцитарным миокардитом и падением фракции выброса до 19%. Это доказывает возможность развития крайне тяжелых вариантов SARS-CoV-2-ассоциированных миокардитов, когда возможности медикаментозных и немедикаментозных мер коррекции сердечной деятельности оказываются неэффективными.

В то же время исследования последних лет показали эффективность и безопасность терапии кортикостероидами при обнаружении парвовирусного генома в миокарде при ЭМБ [18, 19]. Данные об успешном использовании гидроксихлорохина в лечении постковидного миокардита ограничены небольшими исследованиями.

Заключение

Инфекция SARS-CoV-2 может приводить к развитию не только острого, но и подострого/хронического миокардита, клинические проявления которого развиваются в среднем через 8 мес. (от 1 мес. до 3 лет) после острой COVID-19. Постковидный миокардит проявляется в двух основных клинических формах — аритмической с изолированными политопными нарушениями ритма и/или проводимости сердца и декомпенсированной с систолической дисфункцией с дилатацией камер или без нее и высокой частотой правожелудочковой недостаточности.

В качестве основных механизмов постковидного миокардита следует рассматривать длительную персистенцию вируса в миокарде в сочетании с высокой аутоиммунной активностью. Постковидный миокардит может сочетаться с первичными (в т.ч. генетическими детерминированными) кардиомиопатиями, с AL-амилоидозом, значительно ухудшая их течение.

Морфологически наиболее часто выявлялся лимфоцитарный миокардит, однако частота неблагоприятных морфологических вариантов (эозинофильного и гигантоклеточного) также была высока и составила 10,5% и 2,6% случаев, соответственно. Отмечено и одновременное развитие небактериального тромбоэндокардита, инфекционного эндокардита с формированием клапанных пороков сердца.

Подходы к лечению постковидного миокардита включали в себя назначение ИСТ (глюкокортикостероиды в дозе 16-32 мг/сут. у 68,5% больных, гидроксихлорохин 200-400 мг/сут. у 33,7%). При аритмической форме постковидного миокардита полное подавление аритмии достигнуто в 25% случаев, частичное в 58,3%, в одном случае имплантирован кардиостимулятор. У больных с декомпенсированным

вариантом миокардита кортикостероиды оказались эффективны независимо от наличия генома/белков вируса в миокарде: средняя фракция выброса увеличилась до 47 [38,5%; 53%], p<0,01, достоверно уменьшились размеры левых камер, давление в легочной артерии, степень регургитации на клапанах.

Частота неблагоприятных исходов оказалась достаточно высока и составила 6,7%.

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

Литература/References

1. Çınar T, Hayıroğlu Mİ, Çiçek V, et al. COVID-19 and acute myocarditis: current literature review and diagnostic challenges. Rev Assoc Med Bras. 2020;66:48-54. doi:10.1590/1806-9282.66.S2.48.
2. Galeone A, Bernabei A, Pesarini G, et al. Ten-Year Experience with Endomyocardial Biopsy after Orthotopic Heart Transplantation: Comparison between Trans-Jugular and Trans-Femoral Approach. J Cardiovasc Dev Dis. 2024;11(4):115. doi:10.3390/jcdd11040115.
3. Blagova OV, Sulimov VA, Nedostup AV, et al. Myocardial biopsy in general care clinic: patients selection, the results, significance for treatment strategy. Russian Journal of Cardiology. 2015;(5):82-92. (In Russ.) Благова О. В., Сулимов В. А., Недоступ А. В. и др. Опыт проведения биопсии миокарда в терапевтической клинике: отбор пациентов, Непосредственные результаты, значение в выборе тактики лечения. Российский кардиологический журнал. 2015;(5):82-92. doi:10.15829/1560-4071-2015-5-82-92.
4. Fairweather D, Beetler DJ, Di Florio DN, et al. COVID-19, Myocarditis and Pericarditis. Circ Res. 2023;12;132(10):1302-19. doi:10.1161/CIRCRESAHA.123.321878.
5. Sala S, Peretto G, Gramegna M, et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection. Eur Heart J. 2020;41(19):1861-2. doi:10.1093/eurheartj/ehaa286.
6. Sassone B, Muser D, Bruno A, et al. Concealed SARS-CoV-2 interstitial pneumonia unmasked by infarct-like acute myocarditis. Eur Heart J Case Rep. 2020;4(FI1):1-2. doi:10.1093/ehjcr/ytaa158.
7. Zuin M, Rigatelli G, Bilato C, et al. One-Year Risk of Myocarditis After COVID-19 Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2023;39(6):839-44. doi:10.1016/j.cjca.2022.12.003.
8. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, et al. Prevalence and clinical outcomes of myocarditis and pericarditis in 718,365 COVID-19 patients. Eur J Clin Invest. 2021;51(11):e13679. doi:10.1111/eci.13679.
9. Blagova O, Lutokhina Y, Savina P, et al. Corticosteroids are effective in the treatment of viruspositive post-COVID myoendocarditis with high autoimmune activity. Clin Cardiol. 2023;46(3):352-4. doi:10.1002/clc.23978.
10. Ammirati E, Moslehi JJ. Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. JAMA. 2023;329(13):1098-113. doi:10.1001/jama.2023.3371.
11. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). Oman Med J. 2021;36(1):e220. doi:10.5001/omj.2021.91.
12. Sheth SP, Gandhi R. Ventricular Arrhythmia and COVID-19 Vaccine-associated Myocarditis. Pediatr Infect Dis J. 2023;42(4):e112-e113. doi:10.1097/INF.0000000000003833.
13. Gauchotte G, Venard V, Segondy M, et al. SARS-Cov-2 fulminant myocarditis: an autopsy and histopathological case study. Int J Legal Med. 2021;135(2):577-81. doi:10.1007/s00414-020-02500-z.
14. Mitrofanova LB, Makarov IA, Runov AL, et al. Clinical, morphological and molecular biological examination of the myocardium in COVID-19 patients. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(7):4810. (In Russ.) Митрофанова Л. Б., Макаров И. А., Рунов А. Л. и др. Клинико-морфологическое и молекулярно-биологическое исследование миокарда у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2022;27(7):4810. doi:10.15829/1560-4071-2022-4810.
15. Pietsch H, Escher F, Aleshcheva G, et al. Proof of SARS-CoV-2 genomes in endomyocardial biopsy with latency after acute infection. Int J Infect Dis. 2021;102:70-2. doi:10.1016/j.ijid.2020.10.012.
16. Blagova OV, Ainetdinova DK, Kogan EA, et al. Infective and nonbacterial thrombotic endocarditis in patients with post-COVID-19 viral-immune myocarditis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):4827. (In Russ.) Благова О. В., Айнетдинова Д. Х., Коган Е. А. и др. Инфекционный и небактериальный тромбоэндокардит у больных с постковидным вирусно-иммунным миокардитом. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):4827. doi:10.15829/1560-4071-2022-4827.
17. Gill G, Roach A, Rowe G, et al. Heart transplantation for COVID-19 myopathy in the United States. J Heart Lung Transplant. 2023;42(4):447-50. doi:10.1016/j.healun.2022.09.020.
18. Blagova O, Lutokhina Y, Kogan E, et al. Chronic biopsy proven post-COVID myoendocarditis with SARS-Cov-2 persistence and high level of antiheart antibodies. Clin Cardiol. 2022;45(9):952-9. doi:10.1002/clc.23886.
19. Mele D, Flamigni F, Rapezzi C, et al. Myocarditis in COVID-19 patients: current problems. Intern Emerg Med. 2021;16(5):1123-9. doi:10.1007/s11739-021-02635-w.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):5994
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5994
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора

Давыдова В. Г.[1], Гудкова А. Я.[2,3], Крутиков А. Н.[3], Полякова А. А.[2], Костарева А. А.[3]

Цель. Изучить клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), имеющих показания к первичной и вторичной профилактике внезапной сердечной смерти (ВСС).

Материал и методы. В исследование включено 44 пациента молодого возраста с ГКМП, которые обследованы в соответствии с национальными клиническими рекомендациями по ГКМП (2020). Для расчета риска ВСС использовался калькулятор AHA HCM SCD Calculator. Генетическое исследование выполнено с применением целевой панели, включающей 108 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий.

Результаты. В исследуемой когорте пациенты молодого возраста в 72,7% случаев (n=32) имели от 1 до 3 факторов кардиометаболического риска (в среднем 1,53±0,8).

Возраст 18 пациентов, имеющих показания к установке имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), варьировался от 18 до 44 лет (28,8±2,2). Возраст на момент установления диагноза составил 18,5±7,4 лет, длительность бессимптомного периода — 6,4±0,9 лет. Расчетный риск ВСС варьировался от 3,11 до 20,71% (6,15 [4,67;7,32]). В 83,3% случаев (n=15) диагностирована семейная форма ГКМП, при этом в 50% (n=9) имел место семейный анамнез ВСС.

В подгруппе пациентов с показаниями к ИКД генетические варианты с патогенной значимостью (IV и V класс), кодирующие выработку белков саркомера, обнаружены у 6 из 9 пробандов (66,7%).

Пациентам, которым показан ИКД (n=18), по сравнению с пациентами без таких показаний (n=26) диагноз ГКМП был чаще установлен в детском и подростковом возрасте (61,1% vs 23%, p=0,01). У пациентов, имеющих показания к ИКД, значимо чаще диагностировали паттерн морфологии межжелудочковой перегородки по типу двояковыпуклой (72,2% vs 38,5%, p=0,028). Среди пациентов, имеющих показания к ИКД, доля лиц с низким уровнем физической активности составила 50% (n=9), из них в 55,6% случаев (n=5) была диагностирована избыточная масса тела/ожирение 1 степени.

Заключение. Детский и подростковый возраст постановки диагноза ГКМП и паттерн морфологии межжелудочковой перегородки по типу двояковыпуклой значимо чаще встречаются у пациентов молодого возраста, имеющих показания к ИКД.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, внезапная сердечная смерть, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, паттерн морфологии межжелудочковой перегородки, патогенные и вероятно патогенные генетические варианты, саркомер.

Отношения и деятельность: нет.

[1]СПбГБУЗ Городская больница № 40, Санкт-Петербург; [2]ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург; [3]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Давыдова В. Г.* — врач-кардиолог, ORCID: 0000-0002-0233-5555, Гудкова А. Я. — д.м.н., зав. лабораторией кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, в.н.с. Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0003-0156-8821, Крутиков А. Н. — к.м.н., в.н.с. НИО инфильтративных заболеваний сердца Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0001-6897-6171, Полякова А. А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории кардиомиопатий НИИ сердечно-сосудистых заболеваний НКИЦ, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга, ORCID: 0000-0002-6655-5274, Костарева А. А. — д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики, ORCID: 0000-0002-9349-6257.

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

АГ — артериальная гипертензия, ВП — вероятно патогенный, ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ИМТ — избыточная масса тела, КМР — кардиометаболический риск, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НЗ — неопределенной значимости, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия, П — патогенный, СМЭКГ — суточное мониторирование электрокардиограммы.

Рукопись получена 09.06.2024
Рецензия получена 07.08.2024
Принята к публикации 07.09.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Давыдова В. Г., Гудкова А. Я., Крутиков А. Н., Полякова А. А., Костарева А. А. Клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с гипертрофической кардиомиопатией, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):5994. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5994. EDN DQKAPQ

Clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy with indications for implantable cardioverter-defibrillator

Davydova V. G.[1], Gudkova A. Ya.[2,3], Krutikov A. N.[3], Polyakova A. A.[2], Kostareva A. A.[3]

Aim. To study the clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM) with indications for primary and secondary prevention of sudden cardiac death (SCD).

Material and methods. The study included 44 young patients with HCM who were examined in accordance with national clinical guidelines for HCM (2020). The AHA HCM SCD Calculator was used to calculate the risk of SCD. The genetic study was performed using a target panel of 108 genes associated with cardiomyopathies.

Results. In the study cohort, young patients in 72,7% of cases (n=32) had from 1 to 3 cardiometabolic risk factors (on average 1,53±0,8).

The age of 18 patients with indications for implantable cardioverter-defibrillator (ICD) ranged from 18 to 44 years (28,8±2,2). The age at diagnosis was 18,5±7,4 years, while the asymptomatic period lasted 6,4±0,9 years. The estimated risk of SCD ranged from 3,11 to 20,71% (6,15 [4,67; 7,32]). In 83,3% of cases (n=15), familial HCM was diagnosed, while 50% (n=9) had a positive family history

of SCD. In the subgroup of patients with indications for ICD, genetic variants with pathogenic significance (class IV and V) encoding the production of sarcomere proteins were detected in 6 of 9 probands (66,7%).
In patients with indications for ICD (n=18), compared to patients without it (n=26), the diagnosis of HCM was more often established in childhood and adolescence (61,1% vs 23%, p=0,01). In patients with indications for ICD, the reverse curvature hypertrophy of the interventricular septum was significantly more often diagnosed (72,2% vs 38,5%, p=0,028). Among patients with indications for ICD, the proportion of people with low physical activity was 50% (n=9), of which 55,6% (n=5) were diagnosed with overweight/class 1 obesity.
Conclusion. Childhood and adolescence at the time of diagnosis of HCM and reverse curvature hypertrophy of the interventricular septum are significantly more common in young patients with indications for ICD.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, sudden cardiac death, implantable cardioverter-defibrillator, interventricular septum morphology, pathogenic and likely pathogenic genetic variants, sarcomere.

Relationships and Activities: none.

[1]St. Petersburg City Hospital № 40, St. Petersburg; [2]Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg; [3]Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Davydova V. G.* ORCID: 0000-0002-0233-5555, Gudkova A. Ya. ORCID: 0000-0003-0156-8821, Krutikov A. N. ORCID: 0000-0001-6897-6171, Polyakova A. A. ORCID: 0000-0002-6655-5274, Kostareva A. A. ORCID: 0000-0002-9349-6257.

*Corresponding author:
victoria_lp@mail.ru

Received: 09.06.2024 **Revision Received:** 07.08.2024 **Accepted:** 07.09.2024

For citation: Davydova V. G., Gudkova A. Ya., Krutikov A. N., Polyakova A. A., Kostareva A. A. Clinical, morphological and genetic characteristics of young patients with hypertrophic cardiomyopathy with indications for implantable cardioverter-defibrillator. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):5994. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5994. EDN DQKAPQ

Ключевые моменты

- У молодых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП), в т.ч. имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, обнаружена более высокая, чем в российской популяции, частота встречаемости избыточной массы тела/ожирения и артериальной гипертензии.
- Диагноз ГКМП, установленный в детском и подростковом возрасте, является информативным маркером клинического течения заболевания и показанием к генетическому тестированию и семейному скринингу.
- Паттерн морфологии межжелудочковой перегородки по типу двояковыпуклой является дополнительной ценной информацией, которую наряду с педиатрическим возрастом постановки диагноза ГКМП необходимо учитывать при направлении на генетическое тестирование и магнитно-резонансную томографию сердца.

Key messages

- Young patients with hypertrophic cardiomyopathy (HCM), including those with indications for implantable cardioverter-defibrillator, have a higher incidence of overweight/obesity and hypertension han in the Russian population.
- Diagnosis of HCM established in childhood and adolescence is an informative marker of the disease clinical course and an indication for genetic testing and family screening.
- The reverse curvature hypertrophy of the interventricular septum is additional valuable information that, along with the pediatric age of HCM diagnosis, should be taken into account when referring for genetic testing and cardiac magnetic resonance imaging.

Внезапная сердечная смерть (ВСС) наиболее опасное осложнение гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) у пациентов с семейной формой заболевания и дебютом клинических проявлений в молодом возрасте, частота ВСС в этой когорте пациентов сопоставима с аналогичным показателем у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией (сведения из национальной базы данных Великобритании) [1].

Фармакотерапия не доказала свою эффективность в обеспечении защиты от ВСС, в связи с чем единственными вмешательствами при ГКМП, которые, как полагают, влияют на долгосрочный прогноз, являются септальная миоэктомия и установка имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Отбор пациентов для установки ИКД с целью первичной профилактики ВСС у пациентов с ГКМП остается сложной задачей, учитывая многообразие факторов риска и их низкую прогностическую значимость в отдельности [2-4].

Появились первые сообщения отечественных авторов о более низкой частоте ИКД-терапии в российской популяции пациентов с ГКМП (5,7% vs 12-26%) и встречаемости ВСС примерно в 2 раза выше по сравнению с западными популяциями [5]. Актуальность дальнейшего изучения информативных клинических, морфологических и генетических характеристик у пациентов Российской Федерации, которые находятся в группе высокого риска развития ВСС и которым будет польза от ИКД — очевидна.

Цель исследования — изучить клинические, морфологические и генетические характеристики пациентов молодого возраста с ГКМП, имеющих показания к первичной и вторичной профилактике ВСС.

Материал и методы

В течение 8 лет наблюдались 270 пациентов с ГКМП. Для двунаправленного когортного исследования отобрано 44 пациента с симптомным течением ГКМП молодого возраста — от 18 до 44 лет (30,6±8,9 лет), 41% женщин и 59% мужчин. Проведен ретроспективный анализ сведений медицинской документации пробандов и их родственников, проспективно пробанды наблюдались от 2 до 7 лет, в среднем 4,9±1,7 лет.

Обследование пациентов и определение паттерна морфологии межжелудочковой перегородки (МЖП) проведено в соответствии клиническими рекомендациями Минздрава России "Гипертрофическая кардиомиопатия" 2020г [6]. Пациенты с фенокопиями ГКМП (болезнь Фабри, болезнь Данона, транстиретиновый амилоидоз и др.) были исключены. Для расчета риска ВСС использовался калькулятор https://professional.heart.org/en/guidelines-and-statements/hcm-risk-calculator [4].

Генетическое исследование выполнено на анализаторе Illumina HiSeq 2000 с применением целевой панели, включающей 108 генов, ассоциированных с развитием кардиомиопатий. Классы патогенности генетических вариантов определены в соответствии с рекомендациями Американской коллегии медицинской генетики (American College of Medical Genetics and Genomics — ACMG) [7].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Для статистической обработки результатов использовались Jamovi 1.8.4 и IBM SPSS. Данные, подчиняющиеся нормальному распределению, представлены в виде: среднее ± стандартное отклонение. Данные, не подчиняющиеся нормальному распределению, продемонстрированы в виде: медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]. Для сравнения частотных величин использовался критерий соответствия Пирсона хи-квадрат. Различия считались значимыми при $p<0,05$.

Результаты

По результатам обследования пациентов диагноз ГКМП был установлен при рождении — 2,3% (n=1), в дошкольном возрасте — 4,5% (n=2), в младшем школьном возрасте — 9,1% (n=4), в подростковом возрасте — 22,7% (n=10), и в 61,4% (n=27) — в молодом возрасте. Дебют клинических проявлений в 9,1% (n=4) наступил в подростковом возрасте, в остальных случаях (90,9%, n=40) — в молодом возрасте. Возраст на момент установления диагноза варьировался от 6 до 40 лет (21,5±8,5), длительность бессимптомного периода, соответственно, от 1 года до 24 лет (7,2±5,2). При генеалогическом анализе родословных в подавляющем большинстве случаев выявлен аутосомно-доминантный тип наследования и семейная форма заболевания (n=72,7%, n=32), из них в 22,7% случаев (n=10) имел место семейный анамнез ВСС в возрасте от 12 до 50 лет (43 [40;50]).

Толщина МЖП варьировалась от 15 до 51 мм (24 [19;30]), толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ), соответственно, от 7 до 31 мм (12 [10;13]), индекс асимметричности составлял от 1,1 до 5,1 (2,2±0,93), индекс массы миокарда — от 115 до 629 г/м^2 (169 [141;223]), размер левого предсердия — от 30 до 68 мм (43 [39;49]), конечный диастолический размер ЛЖ — от 31 до 61 мм (45±6,6), фракция выброса ЛЖ варьировалась от 25% до 83% (64±10). В 40,9% случаев (n=18) диагностирована обструктивная форма ГКМП с градиентом давления в выходном тракте ЛЖ >30 мм рт.ст., максимальный градиент в выходном тракте ЛЖ составил от 35 до 116 мм рт.ст. (68 [46;93]). Экстремальная гипертрофия МЖП (>30 мм) выявлена в 31,8% случаев (n=14).

Паттерн морфологии МЖП в 52,3% случаев (n=23) был представлен максимальным утолщением ее средней трети (двояковыпуклая МЖП), в 22,7% (n=10) случаев наблюдалась гипертрофия всей МЖП, гипертрофия базальной части МЖП — в 20,5% (n=9), гипертрофия верхушечной области МЖП (апикальная ГКМП) — в 4,5% (n=2). Комбинированная гипертрофия с вовлечением МЖП и других отделов ЛЖ встретилась в 9 случаях (20,5%), в т.ч. в двух случаях (4,5%) выявлена среднежелудочковая ГКМП по типу "песочные часы". Двояковыпуклую МЖП имели 6 из 9 пациентов с комбинированной гипертрофией (66,7%). Потребителями агрессивных методов лечения (ИКД, септальная миоэктомия) являются 7 из 9 пациентов с комбинированной гипертрофией миокарда (77,8).

В исследуемой когорте пациенты молодого возраста в 72,7% случаев (n=32) имели от 1 до 3 факторов кардиометаболического риска (КМР) (в среднем 1,53±0,8): 31,8% — избыточную массу тела (ИМТ) (26,8±1,2 кг/м^2), 18,2% — ожирение (32,6±1,7 кг/м^2), 38,6% — дислипидемию, 22,7% — артериальную гипертензию (АГ). Пациенты с ожирением или ИМТ (n=22) составили 50% всей группы и в сравнении с пациентами нормальной массы тела (n=22) не имели значимых различий по частоте выявления пароксизмов неустойчивой желудочковой тахикардии (НУЖТ) по данным суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ) (27,3% vs 18,2%, p=0,47) и отличались более низким уровнем физической активности.

При дебюте клинических проявлений ГКМП в подростковом и молодом возрасте показания к ИКД определены в 18 из 44 случаев (40,9%). Возраст пациентов с показаниями к ИКД (n=18) на момент включения в исследование варьировался от 18 до 44 лет (28,8±2,2).

Таблица 1

Характеристика клинических, морфологических показателей пациентов молодого возраста с показаниями к ИКД и без

Показатели	Молодые пациенты с показаниями к ИКД (n=18)	Молодые пациенты без показаний к ИКД (n=26)	p
Возраст, лет	28,8±2,2	32,5±8,2	0,21
Возраст на момент установления диагноза, лет	18,5±7,4	24±8,7	0,04
Доля пациентов с установлением диагноза в детском и подростковом возрасте, n (%)	11 (61,1%)	6 (23%)	0,01
Семейная форма ГКМП, n (%)	14 (77,8%)	18 (69,2%)	0,53
Семейный анамнез ВСС, n (%)	9 (50%)	1 (3,8%)	<0,001
Синкопальные состояния, n (%)	7 (38,9%)	2 (7,7%)	0,012
НУЖТ, n (%)	7 (38,9%)	3 (11,5%)	0,034
Толщина МЖП, мм	26 [23;33,5]	20 [15,3;24,8]	0,02
Индекс асимметричности	2,7±1	1,9±0,7	0,007
Индекс массы миокарда, г/м^2	177 [166;238]	142 [133;202]	0,06
Экстремальная гипертрофия ЛЖ, n (%)	11 (57,9%)	3 (11,5%)	<0,001
Двояковыпуклая МЖП, n (%)	13 (72,2%)	10 (38,5%)	0,028
Комбинированная гипертрофия, n (%)	7 (38,9%)	2 (7,7%)	0,012
Избыточная масса тела, n (%)	5 (27,8%)	9 (34,6%)	0,25
Ожирение, n (%)	4 (22,2%)	4 (15,4%)	0,56
Дислипидемия, n (%)	5 (27,8%)	12 (46,2%)	0,21
Артериальная гипертензия, n (%)	2 (11,1%)	8 (30,7%)	0,12

Сокращения: ВСС — внезапная сердечная смерть, ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, НУЖТ — неустойчивая желудочковая тахикардия.

Дебют клинических проявлений в 16,7% случаев наступил в подростковом возрасте, в остальных случаях (83,3%) — в молодом возрасте. Длительность бессимптомного периода от момента установления диагноза до начала клинических проявлений составила от 1 года до 15 лет, в среднем 6,4±0,9 лет.

В 83,3% (n=15) случаев диагностирована семейная форма ГКМП с аутосомно-доминантным типом наследования, в 16,7% случаев информация о членах семьи недоступна для уточнения типа наследования. При этом в 50% (n=9) имел место семейный анамнез ВСС. В 38,9% случаев (n=7) пациенты имели в анамнезе синкопальные состояния. Пароксизмы НУЖТ, выявленные по данным СМЭКГ, регистрировались у 38,9% пациентов (n=7).

Пациенты с показаниями к ИКД в 72,2% (n=13) случаев имели паттерн морфологии МЖП по типу двояковыпуклой, гипертрофию всей МЖП — в 16,7% (n=3), гипертрофию базальной части МЖП — в 11,1% (n=2). В 7 случаях (38,9%) обнаружена комбинированная гипертрофия, в т.ч. в 11,1% (n=2) ЛЖ по типу "песочные часы". Максимальная толщина МЖП составила от 19 до 50 мм (31 [24,5;34,5]), при этом в 57,9% случаев (n=11) наблюдалась экстремальная гипертрофия ЛЖ ⩾30 мм. Индекс массы миокарда ЛЖ составил от 158 до 330 г/м^2 (205 [183;232]). Индекс асимметричности варьировался от 1,4 до 5,1 (2,6±0,9). Расчетный риск ВСС в течение последующих 5 лет составил от 3,11 до 20,71% (6,15 [4,67;7,32]).

ИКД установлен 11 пациентам, для первичной (n=9) и вторичной (n=2) профилактики ВСС. ИКД-терапия планируется 6 пациентам в рамках первичной профилактики ВСС. В одном случае у пациентки 24 лет с высоким риском ВСС (6,05%) и низкой приверженностью к рекомендациям ВСС произошла дома, за 1 сутки до запланированной установки ИКД.

Пациенты с показаниями к ИКД (n=18) по сравнению с пациентами, которым не показан ИКД (n=26), чаще имели семейный анамнез ВСС (50% vs 3,8%, p<0,001) и пароксизмы НУЖТ по данным СМЭКГ (38,9% vs 11,5%, p=0,034), чаще предъявляли жалобы на синкопальные состояния (38,9% vs 7,7%, p=0,012), имели меньший возраст на момент установления диагноза (18,5±7,4 vs 24±8,7, p=0,04), диагноз им чаще устанавливался в детском и подростковом возрасте (61,1% vs 23%, p=0,01), имели большую толщину МЖП (p=0,02), больший индекс асимметричности (p=0,007), чаще имели экстремальную гипертрофию (57,9% vs 11,5%, p<0,001), комбинированную гипертрофию миокарда (38,9% vs 7,7%, p=0,012) и паттерн морфологии по типу двояковыпуклой (72,2% vs 38,5%, p=0,028).

Факторы КМР (ожирение/ИМТ, дислипидемия, АГ) с одинаковой частотой встречались в подгруппе пациентов с показаниями к ИКД и в подгруппе пациентов, сопоставимой по полу и возрасту, без показаний к ИКД (табл. 1).

Таблица 2

Генетические варианты, выявленные у пробандов молодого возраста с показаниями к ИКД

№	Ген	Белок	Позиция GRCh37 Положение в кДНК	Аминокислотная замена	rs	Категория по классификации ACMG
1	*MYBPC3*	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11:47364570 c.1351+2T>C	—	rs397515897	П
2	*MYBPC3*	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11:47353740 c.C3697T	p.Gln1233Ter	rs397516037	П
3	*MYBPC3*	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11:47354388 c.3467dupA	p.Pro1157AlafsTer12	rs730880720	П
	MYBPC3	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11: 47359116 c.C2428T	p.Arg810Cys	—	ВП
4	*MYBPC3*	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11:47360209 c.C2170T	p.Arg724Trp	rs200399246	ВП
	MYH7	тяжелая цепь бета-миозина	chr14:23895005 c.G2185C	p.Ala729Pro	—	ВП
	DTNA	дистробревин	chr18:32455309 c.C1769T	p.Pro590Leu	rs746246245	НЗ
	TTN	тайтин	chr2:179605328 c.G11681A	p.Gly3894Glu	—	НЗ
5	*MYH6*	тяжелая цепь альфа-миозина	chr14:23858142	p.Asn1367Lys	—	НЗ
	SCN5A	альфа-субъединица натриевого канала 5 типа	chr3:38616792 c.3659C>T	p.Ala1221Val	rs727503407	НЗ
6	*MYBPC3*	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11:47354447 c.C3408A	p.Tyr1136Ter	rs193922383	П
	SHOC2	каркасный белок с высоким содержанием лейцина	chr10:112724450 c.A334G	p.Ile112Val	—	НЗ
7	*MYBPC3*	сердечный миозин-связывающий белок С	chr11:47364206 c.1543_1547del	p.Asn515fs	—	ВП
	MYH6	тяжелая цепь альфа-миозина	chr14:23862177 c.G3195C	p.Gln1065His	rs267606904	ВП
	MYH6	тяжелая цепь альфа-миозина	chr14:23856794 c.C4594T	p.Arg1532Cys	rs201827489	НЗ
	TTN	тайтин	chr12:179582828 c.C24905A	p.Thr8302Lys	—	НЗ
8	*ALPK3*	альфа-киназа-3	chr15:85406027 c.G4897A	p.Gly1633Arg	rs750258262	НЗ
9	*PLEC*	плектин	chr8:144999517 c.C4991T	p.Ala1664Val	rs782569624	НЗ

Сокращения: ВП — вероятно патогенный, НЗ — неопределенной значимости, П — патогенный, *ACMG* — American College of Medical Genetics and Genomics, *MYBPC3* — myosin binding protein C, *MYH6* — myosin heavy chain 6, *MYH7* — myosin heavy chain, TTN — titin, *DTNA* — dystrobrevin, *SHOC2* — SHOC2 leucine rich repeat scaffold protein, *PLEC* — plectin, *SCN5A* — sodium voltage-gated channel alpha subunit 5, *ALPK3* — alpha kinase 3.

Доля пациентов с ИКД (n=18) и низким уровнем физической активности составила 50% (n=9), из них в 55,6% случаев (n=5) была диагностирована ИМТ/ожирение 1 степени, в т.ч. в 2 случаях в сочетании с АГ и дислипидемией.

В результате генетического исследования у 9 пробандов молодого возраста с показаниями к ИКД было обнаружено 18 генетических вариантов. Характеристика выявленных генетических вариантов представлена в таблице 2.

Девять генетических вариантов, имеющих патогенную значимость (IV и V класс), обнаружены в генах, кодирующих белки саркомера, при этом 77,8% (n=7) было обнаружено в гене сердечного миозин-связывающего белка С (*MYBPC3*), 11,1% (n=1) — в гене тяжелой цепи сердечного бета-миозина (*MYH7*), 11,1% (n=1) — в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*).

Среди 9 генетических вариантов, имеющих неопределенную клиническую значимость (III класс), 44,4% (n=4) обнаружено в генах, кодирующих белки саркомера: 22,2% (n=2) — в гене тайтина (*TTN*) и 22,2% (n=2) — в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*). Другие генетические варианты с неопределенной значимостью (НЗ) (56,6%, n=5) были обнаружены в генах: дистробревина (*DTNA*) — 1, каркасного белка с высоким содержанием лейцина (*SHOC2*) — 1, плектина (*PLEC*) — 1, альфа-киназы 3 (*ALPK3*) — 1, а также в гене *SCN5A*, кодирующем альфа-субъединицу натриевого канала 5 типа — 1.

У каждого из пробандов обнаружено от 1 до 4 генетических вариантов. Генетические варианты, кодирующие выработку белков саркомера, с категорией патогенных (П) и вероятно патогенных (ВП), обнаружены у 6 из 9 пробандов (66,7%), при этом в случае № 3 у пробанда с ВСС обнаружено 2 генетических варианта, П и ВП, в гене *MYBPC3*. В трех клинических случаях обнаруженный П/ВП вариант в гене *MYBPC3* сочетался с другими генетическими вариантами: в случае № 6 — с вариантом НЗ в гене каркасного белка с высоким содержанием лейцина (*SHOC2*), в случае № 4 — с ВП вариантом в гене тяжелой цепи бета-миозина (*MYH7*) и двумя вариантами НЗ в ге-

нах дистробревина (*DTNA*) и тайтина (*TTN*), в случае № 7 — с ВП в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*) и вариантом НЗ в гене тайтина (*TTN*).

В трех клинических случаях обнаружены генетические варианты только НЗ: в случае № 5 у пациента с семейной формой ГКМП — в гене тяжелой цепи альфа-миозина (*MYH6*) и альфа-субъединицы натриевого канала 5 типа (*SCN5A*), в случае № 8 у пациентки с семейной формой ГКМП и негативным ремоделированием (IV стадия, ГКМП) — в гене альфа-киназы 3 (*ALPK3*), в случае № 9 у пациента с неизвестным семейным анамнезом и негативным ремоделированием (IV стадия, ГКМП) — в гене плектина (*PLEC*). Интерпретация клинического значения обнаруженного в гене *PLEC* варианта с НЗ затруднена в связи с тем, что по данным доступных литературных источников нет информации о его причастности к развитию ГКМП. Планируется повторное генетическое исследование с расширенной панелью генов.

Обсуждение

Сведения о семейном анамнезе ВСС выявлены у 50% пациентов молодого возраста с ГКМП, имеющих показания к ИКД. Для пациентов с ГКМП семейный анамнез ВСС считается доказанным маркером риска как в рекомендациях AHA/ACC (2024), так и в рекомендациях Европейского общества кардиологов (ESC 2023) [2, 4].

По нашим данным, среди пациентов молодого возраста, имеющих показания к ИКД, более чем в половине случаев диагноз ГКМП был установлен в детском/подростковом возрасте. Пациенты с ГКМП, диагностированной в этом возрасте, несут более высокий риск опасных для жизни желудочковых аритмий и имеют большую потребность в агрессивных методах лечения сердечной недостаточности, по сравнению с пациентами, у которых ГКМП диагностирована во взрослом возрасте. В работе Marston NA, et al. (2021) было показано, что у детей с ГКМП аритмические явления являются причиной большинства нежелательных явлений, возникающих в течение 10 лет после постановки диагноза. Показатель средней длительности бессимптомного периода (7,2±5,2), установленный в нашем исследовании, сопоставим с данными, полученными Marston NA, et al. (2021) [8]. Заслуживает внимания предположение о необходимости проведения каскадного семейного скрининга до наступления подросткового возраста, т.е. до 8-летнего возраста, высказанное в исследовании Östman-Smith IJ (2022) [9].

Генетические варианты с патогенной значимостью (IV и V класс), кодирующие выработку белков саркомера, обнаружены у большинства обследованных пробандов молодого возраста с семейной формой заболевания и имеющих показания к ИКД, что согласуется со сведениями литературы [2, 4]. Необходимость учитывать потенциальный аритмический риск носительства генетических вариантов с патогенной значимостью (IV и V класса) в генах, кодирующих белки саркомера, указана в последних руководствах. В Европейском руководстве по лечению пациентов с желудочковыми аритмиями и профилактике ВСС рекомендуется генетическое консультирование и тестирование у всех пациентов с ГКМП (класс I, уровень B), подчеркивается ценность генотипа в определении прогноза [10]. Носительство П и ВП вариантов генов, кодирующих выработку белков саркомера, представляют собой дополнительный фактор риска для пациентов с ГКМП и промежуточным риском ВСС [2, 4].

В работе Ho CY, et al. (2019) показано, что пациенты с П или ВП вариантами саркомера и фенотипом (+) характеризовались вдвое большим риском возникновения неблагоприятных исходов и в 4 раза более высоким риском желудочковых аритмий по сравнению с пациентами с фенотипом (+), генотипом (-) [11]. Носительство П и ВП варианты в генах *MYH7* и *MYBPC3* связано с повышенным риском неблагоприятных аритмических событий и прогрессирования хронической сердечной недостаточности у пациентов с ГКМП [2, 4].

В нашей работе показано, что пациенты, имеющие показания к ИКД, наряду с большей толщиной МЖП, более высоким индексом асимметричности, большей частотой выявления экстремальной гипертрофии ЛЖ и комбинированных форм гипертрофии миокарда характеризовались значимо большей частотой встречаемости паттерна морфологии МЖП по типу двояковыпуклой, по сравнению с пациентами молодого возраста без показаний к ИКД.

Данные Регистра ГКМП (HCMR — Hypertrophic Cardiomyopathy Registry) из 44 центров в 6 странах, который на сегодняшний день является крупнейшим проспективным исследованием естественного течения ГКМП, свидетельствуют, что пациенты — носители генетических вариантов, кодирующих выработку белков саркомера с высоким классом патогенности (П/ВП) и клиническим фенотипом ГКМП, чаще имели морфологию МЖП по типу двояковыпуклой и большую выраженность фиброза [12].

He Y, et al. (2024) провели исследование и сравнили различия аритмогенного риска между группами пациентов с двояковыпуклой формой МЖП и с другими формами МЖП [13]. Наиболее важным результатом этого исследования является то, что наряду с фиброзом наличие двояковыпуклой формы МЖП увеличивает риск развития опасных для жизни пароксизмов НУЖТ при ГКМП.

У молодых пациентов с ГКМП обнаружена высокая частота ИМТ/ожирения (50%), которая почти в 2 раза (1,96) превышает аналогичные показатели у населения Российской Федерации в возрасте 35-44 года по данным исследования "ЭССЕ-РФ" (26,6% мужчин и 24,5% женщин) [14]. Наряду с ИМТ и ожирением,

обнаружена более высокая частота встречаемости АГ (22,7%). По данным Ватутина Н.Т. и Склянной Е.В. (2017), распространенность АГ среди лиц молодого возраста составляет 14,2%, основные факторы риска АГ встречаются более чем у четверти обследованных [15]. В нашей работе показано, что пациенты с показаниями к ИКД в половине случаев характеризуются низким уровнем физической активности и большей частотой основных факторов КМР. Схожие данные получены другими исследователями, которые сообщили о целенаправленном снижении пациентами физических нагрузок после постановки диагноза и что ограничения физических упражнений отрицательно повлияли на их эмоциональный статус. Констатация фактов негативных психологических и долгосрочных соматических последствий, к которым могут быть предрасположены пациенты с ГКМП из-за ограничения уровня физических нагрузок, указаны в актуальных рекомендациях по ГКМП [2, 4]. Наряду с этим, в руководстве по ГКМП AHA/ACC (2024) приводятся данные про- и ретроспективных исследований, что даже интенсивные физические упражнения у пациентов с ГКМП с положительным генотипом в большинстве возрастных групп, включая детей и подростков, не увеличивают риск ВСС и аритмического обморока [16]. Таким образом, в рекомендациях для пациентов по образу жизни врачу необходимо "пройти между Сциллой и Харибдой": снизить/не увеличить риск ВСС и рекомендовать индивидуально адаптированный оптимальный уровень физических нагрузок. При наличии показаний применять стратегии контроля и своевременной коррекции факторов КМР.

Заключение

У подавляющего большинства обследованных пациентов молодого возраста с ГКМП (72,7%) обнаружены основные факторы КМР (ИМТ/ожирение, АГ, дислипидемия, низкая физическая активность). Среди пациентов молодого возраста с ГКМП частота встречаемости ИМТ составляет (31,8%), ожирения (18,2%), дислипидемии (38,7%), АГ (22,7%), соответственно.

У пациентов молодого возраста, имеющих показания к ИКД, наряду с факторами риска ВСС, которые входят в формулу расчета баллов, значимо чаще, по сравнению с аналогичными показателями у пациентов без показаний, выявлены: комбинированная гипертрофия миокарда, экстремальная гипертрофия миокарда (максимальная толщина стенки ЛЖ ⩾30 мм), больший индекс асимметричности и паттерн морфологии МЖП по типу двояковыпуклой.

По результатам генетического исследования у большинства пациентов, имеющих показания к имплантации кардиовертера-дефибриллятора, обнаружено от 1 до 2 патогенных/вероятно патогенных вариантов в генах, кодирующих выработку белков саркомера (*MYBPC3*, *MYH7*, *MYH6*).

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

Литература/References

1. Sheppard MN, Westaby J, Zullo E, et al. Sudden arrhythmic death and cardiomyopathy are important causes of sudden cardiac death in the UK: results from a national coronial autopsy database. Histopathology. 2023;82(7):1056-66. doi:10.1111/his.14889.
2. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies: Developed by the task force on the management of cardiomyopathies of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2023;44(37):3503-626. doi:10.1093/eurheartj/ehad194.
3. Maron MS, Rowin E, Spirito P, et al. Differing strategies for sudden death prevention in hypertrophic cardiomyopathy. Heart. 2023;109(8):589-94. doi:10.1136/heartjnl-2020-316693.
4. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2024 Jun 4;149(23):e1239-e1311. doi:10.1161/CIR.0000000000001250.
5. Chumakova OS, Baklanova TN, Milovanova NV, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy in Underrepresented Populations: Clinical and Genetic Landscape Based on a Russian Single-Center Cohort Study. Genes (Basel). 2023;14(11):2042. doi:10.3390/genes14112042.
6. Gabrusenko SA, Gudkova AYa, Koziolova NA, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Hypertrophic cardiomyopathy. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(5):4541. (In Russ.) Габрусенко С.А., Гудкова А.Я., Козиолова Н.А. и др. Гипертрофическая кардиомиопатия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(5):4541. doi:10.15829/1560-4071-2021-4541.
7. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet. Med. 2015:5(17):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30.
8. Marston NA, Han L, Olivotto I, et al. Clinical characteristics and outcomes in childhood-onset hypertrophic cardiomyopathy. European Heart Journal. 2021;42(20):1988-96. doi:10.1093/eurheartj/ehab148.
9. Östman-Smith I. What Aspects of Phenotype Determine Risk for Sudden Cardiac Death in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathy? Journal of Cardiovascular Development and Disease. 2022;9(5):124. doi:10.3390/jcdd9050124.
10. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal. 2022;43(40):3997-4126. doi:10.1093/eurheartj/ehac262.
11. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Response by Ho et al to Letter Regarding Article, "Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights From the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe)". Circulation. 2019;139(12):1559-60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039069.
12. Neubauer S, Kolm P, Ho CY, et al. Distinct Subgroups in Hypertrophic Cardiomyopathy in the NHLBI HCM Registry. Journal of the American College of Cardiology. 2019;74(19):2333-45. doi:10.1016/j.jacc.2019.08.1057.
13. He Y, Zhou J. Reversed Septal Curvature Is Associated With Nonsustained Ventricular Tachycardia in Hypertrophic Cardiomyopathy. The American Journal of Cardiology. 2024;210:195-200. doi:10.1016/j.amjcard.2023.10.056.
14. Balanova YuA, Shalnova SA, Deev AD, et al. Obesity in the Russian population is the prevalence and association with risk factors for chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Cardiology. 2018;(6):123-30. (In Russ.) Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний. Российский кардиологический журнал. 2018;(6):123-30. doi:10.15829/1560-4071-2018-6-123-130.
15. Vatutin NT, Sklyanna EV. Prevalence of arterial hypertention and risk factors in young adults. The Russian Archives of Internal Medicine. 2017;7(1):30-4. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Склянная Е.В. Распространенность артериальной гипертензии и факторов риска у лиц молодого возраста. Архив внутренней медицины. 2017;7(1):30-4. doi:10.20514/2226-6704-2017-7-1-30-34.
16. Lampert R, Ackerman MJ, Marino BS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. JAMA Cardiology. 2023;8(6):595-605. doi:10.1001/jamacardio.2023.1042.

ПРЕСТИЛОЛ®

бисопролол + периндоприл

БОЛЬШЕ, ЧЕМ ПРОСТО СНИЖЕНИЕ АД И ЧСС[1-4]:

КОНТРОЛЬ АД И ЧСС 24 Ч* [1,2]

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ [3,4]



1 ТАБЛЕТКА В ДЕНЬ[1]

СОСТАВ* Престилол таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг/5 мг, 5 мг/10 мг, 10 мг/5 мг, 10 мг/10 мг, содержащие, соответственно, бисопролола фумарат (bis) 5 мг / периндоприла аргинина (per) 5 мг, bis: 5 мг / per 10 мг; bis: 10 мг / per 5 мг; bis: 10 мг / per 10 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ*. Лечение артериальной гипертензии и/или стабильной ишемической болезни сердца и/или стабильной хронической сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией левого желудочка у взрослых пациентов, которым показана терапия бисопрололом и периндоприлом в соответствующих дозах. РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ*. Внутрь, по 1 таблетке 1 раз в сутки утром перед приемом пищи. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 2,5 мг периндоприла следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 5 мг один раз в день. Пациентам, которым показан прием 2,5 мг бисопролола и 5 мг периндоприла следует принимать ½ таблетки препарата Престилол® 5 мг + 10 мг один раз в день. Особые группы пациентов. Пациенты пожилого возраста: препарат следует назначать в соответствии с рекомендациями для пациентов с нарушением функции почек. Пациентам с нарушением функции почек: препарат назначается с учетом значений клиренса креатинина. 5 мг + 5 мг: ClCR> 60 (мл/мин): 1 таблетка; 30<ClCR <60: ½ таблетки; ClCR <30: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 10 мг + 5 мг: ClCR >60 (мл/мин): 1 таблетка; ClCR <60: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. 10 мг + 10 мг: не следует принимать. Рекомендуется индивидуальный подбор доз отдельных компонентов. Пациенты с нарушениями функции печени: коррекция дозы не требуется. Дети и подростки: эффективность и безопасность не установлены. Данные отсутствуют. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ*. Гиперчувствительность к бисопрололу, периндоприлу, другим ингибиторам АПФ или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; острая сердечная недостаточность или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, когда требуется внутривенное введение инотропных препаратов; кардиогенный шок; атриовентрикулярная блокада второй или третьей степени (без электрокардиостимулятора); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; выраженная брадикардия (ЧСС менее 60 уд./мин) до начала терапии; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.); коллапс; кардиогенная (без признаков сердечной недостаточности), тяжелые формы бронхиальной астмы; выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или тяжелые формы синдрома Рейно; нелеченая феохромоцитома (см. раздел «Особые указания»); метаболический ацидоз; ангионевротический отек (отек Квинке) на фоне приема других ингибиторов АПФ в анамнезе (см. раздел «Особые указания»); наследственный или идиопатический ангионевротический отек; беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Особые указания» и «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»); кетоацидоз, одновременный прием с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²); одновременное применение с комбинацией валсартан+сакубитрил; экстракорпоральная терапия, приводящая к контакту крови с отрицательно заряженными поверхностями; выраженный двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной функционирующей почки. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ*. Бисопролол. Прекращение терапии и исходом отменяют следует избегать резкого прекращения лечения бета-адреноблокаторами. Дозу следует снижать постепенно, используя отдельные компоненты, продолжительностью в течение 2 недель. Тяжелые формы ХОБЛ и нетяжелые формы бронхиальной астмы; атриовентрикулярная блокада первой степени; стрессы; диета/сахарный диабет; голодание. Гиперлипидемия; проведение десенсибилизирующей терапии; нарушение периферического артериального кровообращения легкой и умеренной степени (в начале терапии может возникнуть усиление симптомов); псориаз (в т. ч. в анамнезе): применять с осторожностью. Бradикардия: если во время лечения частота сердечных сокращений в состоянии покоя снижается до 50-55 ударов в минуту и менее и у пациента появляются симптомы, связанные с брадикардией, доза препарата Престилол® должна быть снижена, используя отдельные компоненты с применением дозой бисопролола. Сердечная недостаточность у пациентов с инсулин-зависимым сахарным диабетом (1 типа), тяжелыми нарушениями функции почек, тяжелыми нарушениями функции печени; рестриктивной кардиомиопатией, врожденными пороками сердца, гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, инфарктом миокарда, перенесенным в последние 3 месяца: опыт применения бисопролола отсутствует. Обширные хирургические вмешательства и общая анестезия: если перед операцией необходимо отменить терапию бета-адреноблокаторами, это следует делать постепенно и завершить отмену примерно за 48 часов до анестезии. Феохромоцитома: бисопролол может быть назначен только на фон применения альфа-адреноблокаторов. Тиреотоксикоз: при гипертрофии щитовидной железы бета-адреноблокаторы (включая бисопролол) могут маскировать тахикардию и уменьшать выраженность симптомов тиреотоксикоза. Резкая отмена препарата может вызвать обострение симптомов заболевания и развитие тиреотоксического криза. Реакции повышенной чувствительности: бета-адреноблокаторы, включая бисопролол, могут повысить чувствительность к аллергенам и тяжесть анафилактических реакций (реакции гиперчувствительности из-за осложнения адренергической компенсаторной регуляции под действием бета-адреноблокаторов. Необходимо соблюдать осторожность при назначении бисопролола пациентам с тяжелыми реакциями гиперчувствительности в анамнезе или проходящим курс десенсибилизации. Псориаз: при решении вопроса о применении бисопролола у пациентов с псориазом следует тщательно соотнести пользу/риск терапии от применения препарата и возможный риск обострения течения псориаза. Контактные линзы: пациенты, пользующиеся контактными линзами, должны учитывать, что на фоне применения бета-адреноблокаторов возможно снижение продукции слезной жидкости. Периндоприл. Выраженная артериальная гипотензия: пациенты с повышенным риском развития симптоматической артериальной гипотензии в период начала терапии и коррекции дозы должны находиться под тщательным медицинским наблюдением. Риск чрезмерного снижения АД, повышен у пациентов со снижением объемом циркулирующей крови, тяжелой степенью артериальной гипертензии с высокой активностью ренина, с симптоматической сердечной недостаточностью, как с наличием, так и без почечной недостаточности, с ишемической болезнью сердца или цереброваскулярным заболеванием. Преходящая артериальная гипотензия не является противопоказанием для продолжения терапии, прием препарата может быть продолжен после восстановления объема циркулирующей крови и повышения устойчивости давления. Гипонатриемия: дисфункциональный стеноз: немедленно прекратить прием. Пациент должен наблюдаться до тех пор, пока артериальная гипотензия не является достаточно стабильной. Гипокалиемия: риск гипокалиемии должен быть предотвращен. Гипокалиемия у пациентов с определенными заболеваниями, таких как гипонатриемия или гипохлоремия, должна быть предотвращена. Аналогичная осторожность должна быть проявлена в отношении пациентов, получающих одновременно диуретики, калийсберегающие диуретики, препараты калия или калий-содержащие заменители пищевой соли, другие препараты, способствующие повышению уровня калия в сыворотке крови. Совместное применение с препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, препаратами калия, калийсодержащими заменителями пищевой соли и пищевыми добавками: не рекомендуется. Двойная блокада ренин-ангиотензин- альдостероновой системы (РААС): совместное применение ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II или алискирена повышает риск артериальной гипотензии, гиперкалиемии и нарушения функции почек (включая острую почечную недостаточность). Таким образом, двойная блокада РААС не рекомендована. Не следует применять ингибиторы АПФ в сочетании с блокаторами рецепторов ангиотензина II у пациентов с диабетической нефропатией. Интервальная стеноз аортальный стеноз гипертрофическая кардиомиопатия: применять с осторожностью. Нарушение функции почек: ежедневная доза препарата подбирается в зависимости от клиренса креатинина. Контроль концентрации калия и креатинина в крови. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ наблюдалось повышение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Дополнительное наличие реноваскулярной гипертензии обуславливает повышенный риск развития тяжелой артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Реноваскулярная гипертензия: у пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий или стенозом артерии единственной функционирующей почки на фоне терапии ингибиторами АПФ возрастает риск развития артериальной гипотензии и почечной недостаточности. Применение диуретиков может быть дополнительным фактором риска. Ухудшение функции почек может наблюдаться уже при незначительном изменении концентрации креатинина в сыворотке крови, даже у пациентов с односторонним стенозом почечной артерии. Контрастная терапия. Опыт лечения периндоприлом аргинином отсутствует. Анафилактоидные реакции наблюдались у пациентов, проходящих гемодиализ с использованием высокопроточных мембран, при проведении процедуры афереза ЛПНП с использованием декстран сульфата реакции, которые удавалось предотвратить путем временной отмены терапии ингибитором АПФ перед каждой процедурой афереза у пациентов, получающих ингибиторов АПФ во время десенсибилизирующей терапии (например, ядом перепончатокрылых насекомых) наблюдались анафилактоидные реакции, их удавалось предотвратить путем временной отмены ингибитора АПФ, но при случайном возобновлении лечения они могли развиться вновь. Нейтропения/агранулоцитоз/тромбоцитопения/анемия: с особой осторожностью применять у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, получающих иммунодепрессанты, аллопуринол или прокаинамид. При назначении периндоприла таким пациентам рекомендуется проводить периодический контроль содержания лейкоцитов в крови. Анестезия: лечение периндоприлом следует прекратить за сутки до операции. Первичный гиперальдостеронизм: пациенты с первичным гиперальдостеронизмом, как правило, не восприимчивы к антигипертензивным препаратам, действие которых основано на ингибировании РААС. Таким образом, применение данного лекарственного средства у таких пациентов не рекомендуется. Беременность: лечение ингибиторами АПФ следует немедленно прекратить и, если необходимо, назначить альтернативную гипотензивную терапию. Содержание натрия: менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну таблетку. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ*. Одновременное применение противопоказано: с алискиреном, у пациентов с сахарным диабетом или нарушением функции почек; экстракорпоральные методы лечения, с комбинацией валсартан+сакубитрил. Одновременное применение не рекомендуется: в связи с бисопрололом: гипотензивные средства центрального действия, такие как клонидин и другие (например, метилдопа, моксонидин, рилменидин); антиаритмические средства I класса (например, хинидин, дизопирамид, лидокаин, фенитоин, флекаинид, пропафенон), блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (верапамил в меньшей степени, дилтиазем); фенгидразин. В связи с периндоприлом: алискирен; сочетанная терапия ингибиторами АПФ и АРА II; эстрамустин; ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол); калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид); соли калия; препараты лития. Одновременное применение, требующее особой осторожности: В связи с бисопрололом и периндоприлом: гипотензивные средства (инсулины, пероральные гипотензивные средства); ко-тримоксазол противовоспалительные лекарственные препараты (НПВП), включая ацетилсалициловую кислоту в дозах > 3 г/сутки); гипотензивные и сосудорасширяющие средства; трициклические антидепрессанты/ антипсихотические средства; средства для общей анестезии; симпатомиметики; ЗМКК дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин; симпатомиметики. В связи с бисопрололом: Блокаторы «медленных» кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, такие как фелодипин и амлодипин; антиаритмические средства I класса (например, амиодарон); парасимпатомиметики; бета-адреноблокаторы местного действия (например, глазные капли, применяемые для лечения глаукомы); препараты наперстянки. В связи с периндоприлом: алискирен; калийсберегающие диуретики, литий; сочетанная терапия ингибиторами АПФ или АРА II; эстрамустин; ко-тримоксазол (триметоприм+сульфаметоксазол); калийсберегающие диуретики (например, триамтерен, амилорид); соли калия; препараты лития; ингибиторы моноаминоксидазы (за исключением ингибиторов МАО типа В); алкалоиды спорыньи, фармакокинетические взаимодействия: рифампицин, индукторы микросомального окисления печени, ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4). В связи с периндоприлом: глиптины (гликлазид, сакса-глиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин); препараты золота. БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ*. Противопоказан. ФЕРТИЛЬНОСТЬ*. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И РАБОТАТЬ С МЕХАНИЗМАМИ*. У некоторых пациентов могут развиться индивидуальные реакции, связанные с низким артериальным давлением, особенно в начале лечения или при замене препарата, а также при приеме с алкоголем. В результате этого способность к управлению транспортным средством и работе с механизмами может быть нарушена. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ*. Очень часто: брадикардия. Часто: головная боль, головокружение, вертиго, дисгевзия, гастралгия, нарушения зрения, одна в ушах, ухудшение течения сердечной недостаточности, снижение АД и эффекты, связанные с этим, ощущение похолодания или онемения конечностей, кашель, одышка. Боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота, дисплазия, кожный зуд, кожная сыпь, мышечные спазмы, повышенная утомляемость, астения. Нечасто: эозинофилия, гипотиреоз, гипергликемия, обратимая после отмены препарата, гипонатриемия, нарушения настроения, нарушения сна, депрессия, сонливость, обморок, ощущение сердцебиения, тахикардия, нарушение АВ проводимости, ортостатическая гипотензия, васкулит, бронхоспазм, сухость слизистой оболочки полости рта, ангионевротический отек лица, конечностей, губ, слизистых оболочек, языка, голосовых складок и/или гортани, крапивница, реакции фоточувствительности, пемфигоид, гипергидроз, мышечная слабость, артралгия, миалгия, нарушение функции почек, эректильная дисфункция, боль в груди, недомогание, периферические отеки, гипертермия, повышение концентрации мочевины и креатинина в крови, падение. Редко: диплопия, ночные кошмары, галлюцинации, снижение слезоотделения (считаться у пациентов, использующих контактные линзы), нарушения слуха, цитолитический или холестатический гепатит, реакции гиперчувствительности (зуд, покраснение, сыпь), усугубление течения псориаза, нарушение потенции, повышение концентрации билирубина в крови. Повышение активности печеночных ферментов, повышение концентрации триглицеридов. Очень редко: агранулоцитоз, панцитопения, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия у пациентов с сахарным диабетом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, снижение гемоглобина и гематокрита, спутанность сознания, галлюцинации, инфаркт миокарда и инсульт: возможно, вследствие избыточного снижения АД у пациентов из группы высокого риска), эозинофильная пневмония, ринорея, ангионевротическая ангиопатия, бета-адреноблокаторы могут вызывать или усугублять течение псориаза или могут вызывать появление псориазоподобной сыпи, острая почечная недостаточность. Частота неизвестна: синдром Рейно. Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона по частоте возникновения относится к очень редким, но возможным осложнениям, обусловленным терапией ингибиторами АПФ, включая периндоприл. ПЕРЕДОЗИРОВКА*. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ*. Бисопролол представляет собой высокоселективный блокатор бета-1-адренорецепторов, не обладающий стимулирующим и соответствующим мембраностабилизирующим действием. Периндоприл - ингибитор фермента, превращающего ангиотензин I в ангиотензин II (ингибитор АПФ). ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА*. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг + 5 мг; 5 мг + 10 мг; 10 мг + 5 мг; 10 мг + 10 мг.

Представительство АО «Сервье Интернэшнл Сервьес» (Франция): 125196 г. Москва, ул. Лесная, д.7, стаж 7.0(7). Тел.: +7 (495) 937-07-00, Факс: +7 (495) 937-07-01, www.servier.ru

* Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к тексту общей характеристики лекарственного препарата.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Престилол. Регистрационное удостоверение ПП-№(000569)-(РГ-RU) от 14.02.22.
2. Madej A. et al. Int J Clin Pharmacol Ther. 2009;47(11): 686-694. 3. Boytsov S.A., Burtsev Y.P., Khomitskaya Y.V., Karpov Y.A. Effectiveness and Tolerability of the Single-Pill Combination of Bisoprolol and Perindopril in Patients with Arterial Hypertension and Stable Coronary Artery Disease in Daily Clinical Practice: The STYLE Study. Adv Ther. 2021;38:3289–3312. https://doi.org/10.1007/s12325-021-01754-2. 4. Zhanna Kobalava, Boris Kvasnikov & Yury Burtsev on behalf of the PIPE study investigators. Effectiveness and Tolerability of Bisoprolol/Perindopril Single-Pill Combination in Patients with Arterial Hypertension and a History of Myocardial Infarction: The PIPE Observational Study. Advances in Therapy (2023)
https://doi.org/10.1007/s12325-023-02462-9.

*Для комбинации препарата доказано влияние на АД (бисопролол и периндоприл) и ЧСС (бисопролол).
АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

SERVIER

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6051
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6051
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Исходные данные пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой нисходящего грудного или брюшного отделов аорты, направленных для эндоваскулярного лечения

Гуревич А. П., Ионов М. В., Емельянов И. В., Ванюркин А. Г., Пантелеева Ю. К., Чернов А. В., Чернявский М. А., Конради А. О.

Цель. Проанализировать клинико-инструментальные характеристики, в т.ч. показатели центральной гемодинамики, когорты пациентов с аневризмой нисходящего грудного (АНГА) или брюшного отделов аорты (АБА) в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) в периоперационном периоде после планового эндоваскулярного лечения аорты ([T]EVAR).

Материал и методы. Использованы данные локального реестра. В исследование включены 126 пациентов (103 мужчины, 67±9 лет). Кроме базового обследования выполнено неинвазивное измерение центрального артериального давления (АД) и каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ), определены индикаторы качества жизни (КЖ) по опроснику EQ-5D-3L.

Результаты. Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания — ишемическая болезнь сердца (68%), ожирение (39%), хроническая болезнь почек (26%) и сахарный диабет тип 2 (18%). У пациентов с АБА возраст и бремя коморбидности значительно выше, но КЖ лучше, чем у пациентов с АНГА (59% vs 71%, p<0,05). Высоко привержены к лечению 31% пациентов, хотя в среднем пациентам было назначено 2 антигипертензивных препарата; 59% пациентов с контролируемой АГ. У пациентов с АНГА выше показатель кфСРПВ (10,9 vs 9,6 м/с, p=0,006), но ниже индекс аугментации (AIx) (21% vs 29%, p<0,001). Больший размер аневризмы был связан с меньшей кфСРПВ и увеличением центрального диастолического АД (p=0,01 и p=0,03). Повышение центрального пульсового АД (ЦПД) ассоциировалось с большим индексом массы миокарда левого желудочка (r=0,21, p=0,037). После [T]EVAR наблюдалось снижение ЦПД и AIx.

Заключение. У пациентов с АГ и АНГА/АБА, направленных для [T]EVAR, имеется высокое бремя коморбидности при высоких показателях КЖ. Хотя подавляющее большинство больных получают комбинацию лишь двух препаратов, выявлена недостаточно высокая приверженность к терапии. Увеличение диаметра аневризмы ассоциировано со снижением кфСРПВ и повышенным центральным диастолическим АД, что свидетельствует о потенциальном влиянии аневризмы на центральную гемодинамику у пациентов, принимающих антигипертензивную терапию.

Ключевые слова: аневризма аорты, регистры, артериальная гипертензия, эндоваскулярное лечение аневризмы аорты, центральное артериальное давление, скорость пульсовой волны, стент-графт.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (номер гранта № 23-25-00272, соглашение от 12.01.2023).

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

Гуревич А. П.* — м.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-1489-3618, Ионов М. В. — к.м.н., н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3664-5383, Емельянов И. В. — к.м.н., с.н.с. НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии НИО артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-3176-0606, Ванюркин А. Г. — н.с. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0002-8209-9993, Пантелеева Ю. К. — н.с. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0001-5799-7778, Чернов А. В. — зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии № 2, ORCID: 0000-0003-3092-7774, Чернявский М. А. — д.м.н., зав. НИО сосудистой и интервенционной хирургии, ORCID: 0000-0003-1214-0150, Конради А. О. — д.м.н., академик Российской академии наук, зам. генерального директора по научной работе, ORCID: 0000-0001-8169-7812.

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

АА — аневризма аорты, АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АГ — артериальная гипертензия, АГТ —антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АНГА — аневризма нисходящего грудного отдела аорты, АПД — амплификация пульсового давления, ВАШ — визуально-аналоговая шкала, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДА — давление аугментации, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КЖ — качество жизни, кфСРПВ — каротидно-феморальная скорость распространения пульсовой волны, ЛЖ — левый желудочек, ПД — пульсовое давление, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, T1 — время до первого (P1) систолического пика прямой волны, T2 — время до второго (P2) систолического пика прямой волны, ЦПД — центральное пульсовое давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, AIx — индекс аугментации, P1H — давление на первом пике (P1) подъема прямой пульсовой волны, Tr — время появления отраженной волны, [T]EVAR — эндоваскулярное лечение [грудного отдела] аорты.

Рукопись получена 17.07.2024
Рецензия получена 30.08.2024
Принята к публикации 10.09.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Гуревич А. П., Ионов М. В., Емельянов И. В., Ванюркин А. Г., Пантелеева Ю. К., Чернов А. В., Чернявский М. А., Конради А. О. Исходные данные пациентов с артериальной гипертензией и аневризмой нисходящего грудного или брюшного отделов аорты, направленных для эндоваскулярного лечения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6051. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6051. EDN ICCOJF

Baseline characteristics of hypertensive patients with descending thoracic or abdominal aortic aneurysm referred for endovascular treatment

Gurevich A. P., Ionov M. V., Emelianov I. V., Vanyurkin A. G., Panteleeva Yu. K., Chernov A. V., Chernyavsky M. A., Konradi A. O.

Aim. To analyze perioperative characteristics, including central hemodynamic parameters, of patients with hypertension (HTN) and descending thoracic aortic aneurysm (TAA) or abdominal aortic aneurysm (AAA) who were referred for endovascular aortic repair ([T]EVAR).

Material and methods. Local registry data were used. The study included 126 patients (103 men, 67±9 years). In addition to the basic examination, noninvasive measurement of central blood pressure (BP) and carotid-femoral pulse wave velocity (cfPWV) was performed. Quality of life (QOL) was assessed using the EQ-5D-3L questionnaire.

Results. The most common comorbidities were coronary artery disease (68%), obesity (39%), chronic kidney disease (26%), and type 2 diabetes (18%). Patients with AAA were significantly older and had a higher comorbidity burden, but had

a better QOL than patients with TAA (59% vs 71%, p<0,05. High medication adherence was noted in 31% of patients receiving an average of 2 antihypertensive drugs and 59% of them had controlled HTN. Carotid-femoral PWV was higher (10,9 vs 9,6 m/s, p=0,006) and augmentation index (AIx) was lower in TAA (21% vs 29%, p<0,001). Large aneurysm size was associated with lower cfPWV and increased central diastolic BP (p=0,01 and p=0,03, respectively). Increased central pulse pressure (CPP) was positively associated with left ventricular mass index (r=0,21, p=0,037). A decrease in CPP and AIx was observed after [T]EVAR.

Conclusion. Patients with HTN and TAA/AAA referred for [T]EVAR have a high comorbidity burden and high QOL. Although the vast majority of patients receive a combination of only two drugs, insufficient adherence to therapy has been revealed. An increase in aneurysm diameter is associated with a decrease in cfPWV and increased central diastolic BP, indicating a potential impact of aneurysm on central hemodynamics in patients receiving antihypertensive therapy.

Keywords: aortic aneurysm, registries, hypertension, endovascular aortic repair, central blood pressure, pulse wave velocity, aortic endograft.

Relationships and Activities. The study was supported by the Russian Science Foundation (grant number 23-25-00272, agreement dated January 12, 2023).

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

Gurevich A. P.* ORCID: 0000-0002-1489-3618, Ionov M. V. ORCID: 0000-0002-3664-5383, Emelianov I. V. ORCID: 0000-0002-3176-0606, Vanyurkin A. G. ORCID: 0000-0002-8209-9993, Panteleeva Yu. K. ORCID: 0000-0001-5799-7778, Chernov A. V. ORCID: 0000-0003-3092-7774, Chernyavsky M. A. ORCID: 0000-0003-1214-0150, Konradi A. O. ORCID: 0000-0001-8169-7812.

*Corresponding author:
gurevich_ap@almazovcentre.ru

Received: 17.07.2024 **Revision Received:** 30.08.2024 **Accepted:** 10.09.2024

For citation: Gurevich A. P., Ionov M. V., Emelianov I. V., Vanyurkin A. G., Panteleeva Yu. K., Chernov A. V., Chernyavsky M. A., Konradi A. O. Baseline characteristics of hypertensive patients with descending thoracic or abdominal aortic aneurysm referred for endovascular treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6051. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6051. EDN ICCOJF

Ключевые моменты

- Среди направленных для эндоваскулярного лечения гипертензивных пациентов с аневризмой нисходящего грудного отдела аорты/аневризмой брюшного отдела аорты высокий индекс коморбидности, часто встречается ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа.
- Практически у половины пациентов артериальная гипертензия недостаточно контролируется.
- Повышение центральных систолического артериального давления и пульсового давления главным образом обусловлено увеличением прямой пульсовой волны в независимости от локализации аневризмы, в то время как влияние отраженной волны (давление аугментации и индекс аугментации) различается, и более выражено у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты.
- При увеличении диаметра аневризмы наблюдается снижение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны, при этом центральное диастолическое артериальное давление повышается. Эти феномены следует учитывать для выработки тактики лечения подобных пациентов.

Key messages

- Among hypertensive patients with descending thoracic aortic aneurysm/abdominal aortic aneurysm referred for endovascular treatment, the comorbidity index is high — coronary artery disease, chronic kidney disease, and type 2 diabetes are common.
- In almost half of the patients, hypertension is not adequately controlled.
- The increase in central systolic blood pressure and pulse pressure is mainly due to an increase in the direct pulse wave regardless of the aneurysm location, while the reflected wave (augmentation pressure and augmentation index) effect varies and is more pronounced in patients with abdominal aortic aneurysm.
- With an increase in the aneurysm diameter, a decrease in the carotid-femoral pulse wave velocity is observed, while the central diastolic blood pressure increases. These phenomena should be taken into account when developing treatment tactics for such patients.

У пациентов с аневризмой аорты (АА) нередко присутствует артериальная гипертензия (АГ), что, в свою очередь, усугубляет тяжесть основного заболевания и увеличивает риски развития краткосрочных и отсроченных осложнений [1]. С целью предотвратить потенциально фатальные осложнения и при этом снизить периоперационные риски пациентам все чаще выполняется эндоваскулярное лечение аорты ([T]EVAR) [2]. Стабильно повышенное артериальное давление (АД) утяжеляет дегенеративные процессы в медиальном слое аорты [3]. Для подтверждения этой гипотезы все чаще прибегают к неинвазивной оценке центрального АД и величины отраженной волны методом аппланационной тонометрии, позволяющей рассчитать и глобальную сосудистую

жесткость. В одном из среднесрочных исследований (3 года наблюдения) пациентов с аневризмой восходящей аорты было показано, что повышение каротидно-феморальной скорости распространения пульсовой волны (кфСРПВ) и центрального (но не периферического) систолического АД (САД) связано с прогрессированием АА. При этом чем больше размер АА изначально, тем значительнее роль этих показателей [4]. Потому ряд исследователей считают, что центральное АД и кфСРПВ могут являться более чувствительными предикторами прогноза, нежели сам размер АА [4, 5]. Результаты оценки влияния описанных показателей на прогноз у пациентов с поражением других участков аорты противоречивы: у пациентов с аневризмой брюшного отдела аорты (АБА) может наблюдаться и повышение, и снижение показателей кфСРПВ при сравнении с контрольными группами, а закономерности изменений параметра у пациентов с аневризмой нисходящего грудного отдела аорты (АНГА) и вовсе мало изучены [6-8]. Данные Роттердамского исследования показали, что повышенная жесткость аорты тесно связана с развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у лиц пожилого возраста [9]. Вместе с тем вариативность частоты возникновения клинических проявлений атеросклероза и аневризматического поражения различных участков аорты и их связи с ишемической болезнью сердца (ИБС) позволяет предположить гетерогенность патофизиологических механизмов повышения артериальной жесткости при АА.

С учетом ограниченности доказательной базы, сложностей в проведении рандомизированных исследований, направленных на оценку различных гемодинамических параметров и разнородности выполняемых на современном этапе [T]EVAR процедур, все чаще исследователи прибегают к использованию регистров. Такие исследования являются, вследствие оценки состояния проблемы в условиях рутинной клинической практики, гипотеза-генерирующими и могут быть полезны для формирования траекторий для научно-практической работы [10].

Целью исследования являлся анализ клинико-инструментальных характеристик, в т.ч. показателей центральной гемодинамики когорты пациентов с АНГА или АБА в сочетании с АГ в периоперационном периоде после плановой [T]EVAR.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено с использованием данных локального реестра больных с АГ и АБА или АНГА в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России (Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2023620874). Реестр предназначен для сбора, хранения и анализа общеклинических, лабораторных, инструментальных, периоперационных данных пациентов, прошедших процедуру [T]EVAR, и для анализа отдаленных клинических исходов.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации 2013г, одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России (протокол № 7/22 от 11.07.2022). Все больные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам проведено эндоваскулярное лечение в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России в период 2018-2024гг. Критерии включения в исследование: диаметр АНГА от ⩾55 мм; диаметр АБА ⩾45-50 мм у женщин и ⩾50-55 мм у мужчин; прогрессирующий рост бессимптомной АА >10 мм в год; при мешотчатой АА — вне зависимости от ее диаметра; эссенциальная АГ и прием как минимум 1 антигипертензивного препарата. Критериями невключения являлись: клинически значимые сердечно-сосудистые или иные заболевания в острой или подострой форме (<6 мес. от возникновения или последнего рецидива/обострения), нарушения ритма сердца и проводимости на момент исследования или наличие имплантированных сердечных устройств, не позволяющих провести оценку кфСРПВ, предшествующее вмешательство на аорте (открытое или эндоваскулярное), хроническая болезнь почек С4 стадии или выше, возраст >80 лет.

Показания для выполнения [T]EVAR соответствовали Клиническим рекомендациям международных экспертных профильных сообществ [11]. Размеры аорты определяли с помощью мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии. В соответствии с современными руководствами измерение диаметра аорты проводили перпендикулярно продольной оси с захватом стенки на рекомендованных уровнях.

Заключение о наличии сопутствующих патологий ставили на основании анамнеза, стандартных лабораторных и инструментальных исследований. Выраженность бремени сопутствующей патологии оценивалась по шкале Charlson Comorbidity Index [12]. Оценка качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем, проводилась с использованием Опросника по здоровью (European Quality of Life Questionnaire, EQ-5D-3L) с расчетом индекса и по данным визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [13]. Оценка приверженности к терапии проводилась по данным шкалы комплаентности Мориски-Грин (4-балльный опросник). Риски краткосрочных осложнений были рассчитаны отдельно для пациентов с АБА с помощью Risk of In-Hospital Postoperative Myocardial Infarction: EVAR [14] и EVAR Short-Stay Discharge [15], и для пациентов с АНГА с помощью TEVAR Mortality Risk Calculator [16].

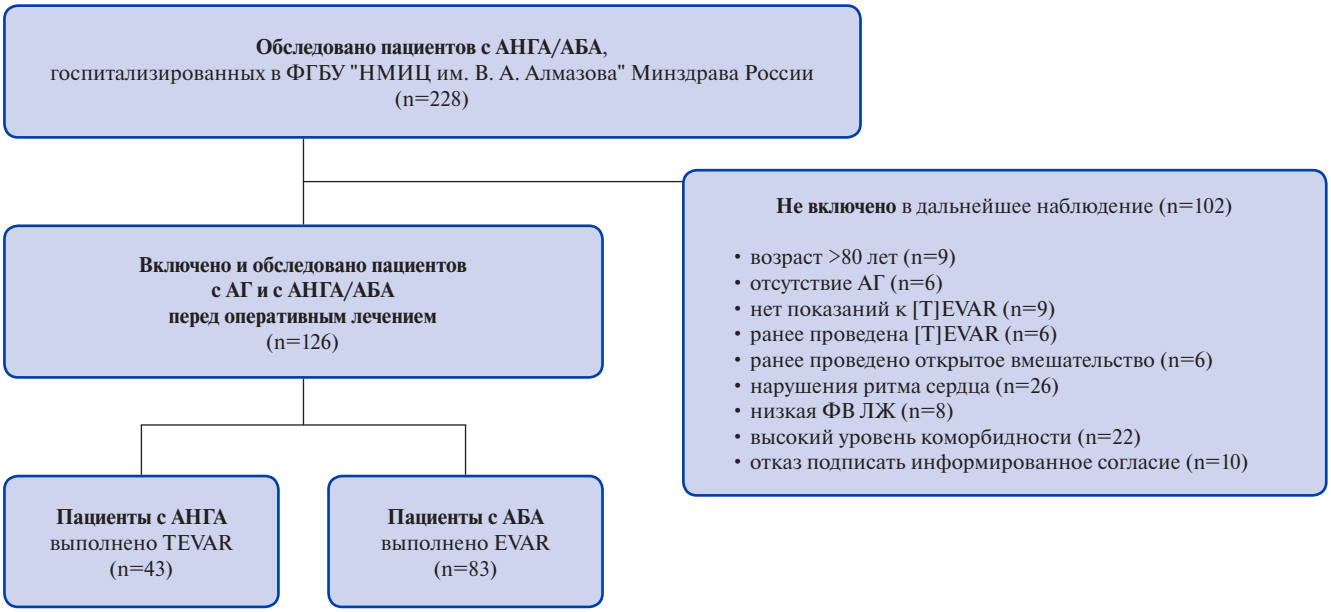


Рис. 1. Дизайн исследования.
Сокращения: АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АГ — артериальная гипертензия, АНГА — аневризма нисходящего грудного отдела аорты, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, [T]EVAR — эндоваскулярное лечение аорты.

До и после (перед выпиской из стационара) оперативного лечения всем пациентам проводили измерение периферического АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) в соответствии с Клиническими рекомендациями по АГ в положении пациента сидя после пятиминутного отдыха осциллометрическим автоматическим тонометром AND UA-651 BLE (AND, Япония) с плечевой манжетой диаметром соответствующей окружности плеча пациента. Проводили 3 последовательных измерения на доминантной руке с интервалом в 1-2 мин, и расчетом среднего значения САД и диастолического АД (ДАД) из двух последних измерений [17]. Неконтролируемой АГ считали повышение клинического (офисного) АД ⩾140/90 мм рт.ст.

Аппланационная тонометрия для расчета центрального АД и кфСРПВ проводилась с использованием прибора Sphygmocor (AtCor, Австралия), программное обеспечение которого позволяет трансформировать пульсовую волну, зарегистрированную на лучевой артерии, в центральную, способ был валидирован и у пациентов с АА [18]. Измерение центрального АД проводилось в положении пациента сидя с расслабленной верхней конечностью, лежащей на опоре. Регистрация пульсовой волны на лучевой артерии кисти доминантной верхней конечности осуществлялась с помощью высокоточного пьезоэлектрического датчика Миллара (Millar Instruments, TX, США) в течение ~10 с, после получения изображения сфигмограммы с постоянной формой. Автоматически рассчитывались уровни АД в аорте — центральное САД, ДАД, пульсовое АД (ЦПД), характеристики центральной пульсовой волны (давление на первом пике (P1) подъема прямой пульсовой волны (P1H) принималось за давление выброса, дальнейший прирост до второго пика (P2) означал отраженное давление — давление аугментации (ДА)). Рассчитывались время до первого (T1) и до второго (T2) систолических пиков прямой волны, время появления отраженной волны (Tr). В качестве дополнительных показателей, полученных с помощью указанного прибора, определялся индекс усиления отраженной волны, индекс аугментации (AIx) — выраженный в процентах показатель, демонстрирующий соотношение амплитуд прямой и отраженной пульсовой волн по отношению к пульсовому давлению в аорте: AIx = (ДА/ЦПД) × 100. С целью минимизировать влияние ЧСС на данный показатель, использовались результаты оценки AIx, скорректированные по стандартной ЧСС, составляющей по умолчанию 75 уд./мин. Значение амплификации пульсового давления (АПД) рассчитывалось как соотношение пульсового давления в аорте к периферическому пульсовому давлению (ПД): АПД = (ЦПД/периферическое ПД) × 100.

Показатель кфСРПВ измерялся исключительно до операции с использованием того же прибора путем последовательной регистрации пульсовой волны на сонной и на бедренной артериях в положении пациента лежа на спине. Сфигмограмма была синхронизирована с зубцом R на поверхностной электрокардиограмме, и расчет кфСРПВ основывался на времени, необходимом для прохождения прямой волны кровотока между точками ее регистрации по формуле: кфСРПВ = D/Δt, где D — расстояние (метры), которое

проходит пульсовая волна между двумя точками регистрации (сонной и бедренной артериями); Δt — время прохождения волной этого расстояния (секунды) [19].

Эхокардиографическое исследование выполняли по стандартному протоколу центра на аппарате Toshiba Medical Systems (Япония) или VIVID-7 (GE, США). Для определения субклинического поражения миокарда использовали критерии, описанные в Клинических рекомендациях по АГ [17]. Объем левого предсердия и индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) индексировали к площади поверхности тела. Критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) считали ИММЛЖ для мужчин >115 г/м^2, для женщин >95 г/м^2. Относительную толщину стенки левого желудочка (ЛЖ) рассчитывали как сумму толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к конечному диастолическому размеру ЛЖ. В качестве критерия концентрического ремоделирования ЛЖ использовали пограничное значение относительной толщины стенки в 0,43 единицы. Кроме этого, оценивали параметры, характеризующие диастолическую функцию ЛЖ (E/A — соотношения пиков трансмитрального кровотока, E/e' — отношение пика скорости фазы раннего диастолического наполнения к пику миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца).

Статистический анализ. Количественные переменные представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения (M±SD), 95% доверительного интервала, или же медианы (Me) с указанием 25-ого и 75-го квартилей. Проверка согласия распределения количественных показателей с нормальным (Гауссовым) проводилась при помощи критерия Шапиро-Уилка. В случае соответствия данных нормальному распределению значимость различий между переменными осуществлялась согласно критериям t Стьюдента, в противном случае — по критериям U Манна-Уитни или Уилкоксона. Качественные признаки, выраженные категориальными переменными, представлены как их частота и доля, выраженная в процентах. Сравнение категориальных переменных проводилось с использованием критерия хи-квадрат. Корреляционный анализ проводили согласно критерию Пирсона или Спирмена, в зависимости от характера распределения данных.

Проводили одно-/многофакторный линейный регрессионный анализ. Так как использовали в качестве независимых переменных в т.ч. и качественные характеристики, то применяли принудительное включение (enter) в потенциальную модель всех использованных переменных. Независимые переменные использовались на основании подготовительного корреляционного анализа, руководствуясь логикой и клинической значимостью переменных-кандидатов.

Различия показателей считались статистически значимыми при значениях p<0,05. Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием пакета статистических прикладных программ SPSS Statistics (версия 23.0), IBM Corp., США и программного обеспечения для статистического анализа с открытым исходным кодом JASP (версия 0.18.1), JASP Team.

Результаты

Всего было обследовано 228 пациентов, из которых 102 не были включены (рис. 1). Анализ выполнен на данных 126 пациентов, разделенных на 2 группы в зависимости от локализации АА — больные с АНГА (43 пациента) и с АБА (83 пациента). Среди обследованных преобладали пациенты мужского пола (103 мужчин), средний возраст — 67±9 лет. Оценена распространенность частоты сопутствующих ССЗ и факторов сердечно-сосудистого риска, иные характеристики когорты пациентов (табл. 1). Медиана про-

Таблица 1

Исходные характеристики включенных пациентов

Показатели, n (%); M±SD; Me [Q 25%; 75%]	Все пациенты (n=126)	Пациенты с АНГА (n=43)	Пациенты с АБА (n=83)	Значение p, АНГА vs АБА
Клинико-демографические характеристики				
Пол: Мужчины, n (%) Женщины, n (%)	 103 (82) 23 (18)	 35 8	 68 15	0,94
Возраст (годы)	67±9	63±10	69±7	<0,001
ИМТ (кг/м^2)	28,1 [25,5; 31,3]	28,7 [25,5; 32,3]	27,8 [25,4; 30,7]	0,38
Ожирение, n (%)	49 (39)	19	30	0,38
Активные курильщики, n (%)	55 (44)	17	38	0,79
Длительность анамнеза АГ (годы)	10 [6; 15]	10 [8; 15]	10 [5; 20]	0,77
Достигнут контроль АД на момент отбора, n (%)	74 (59)	22	52	0,25
Высокий уровень приверженности к АГТ, n (%)	38 (31)	10	28	0,6
ИБС, n (%)	85 (68)	21	64	0,001

Таблица 1. Продолжение

Показатели, n (%); M±SD; Me [Q 25%; 75%]	Все пациенты (n=126)	Пациенты с АНГА (n=43)	Пациенты с АБА (n=83)	Значение p, АНГА vs АБА
Перенесенный ИМ, n (%)	35 (28)	6	29	0,013
Перенесенное ОНМК, n (%)	6 (5)	3	3	0,4
Перенесенная ТИА, n (%)	8 (6)	2	6	0,57
ХСН (по классификации NYHA >II ФК), n (%)	7 (6)	2	5	0,75
Диагностированная ХБП, n (%)	33 (26)	7	26	0,07
Сахарный диабет тип 2, n (%)	22 (18)	4	18	0,08
Индекс коморбидности (индекс Charlson)	4 [3; 6]	3 [2; 5]	5 [4; 6]	<0,001
Данные EQ-5D-3L (индекс)	0,85 [0,78; 0,96]	0,82 [0,78; 0,89]	0,88 [0,79; 1,0]	0,19
Данные EQ-5D-3L (визуально-аналоговая шкала)	66±17	59±18	71±16	<0,05
Данные TEVAR-RISK (%)	—	0,94 [0,59; 0,94]	—	—
Данные EVAR Short-Stay Discharge (баллы)	—	—	12 [10; 13,5]	—
Данные EVAR-MI-RISK (%)	—	—	0,6 [0,5; 0,8]	—
Биохимические показатели				
Общий холестерин сыворотки (ммоль/л)	4,3 [3,4; 5,3]	4,1 [3,3; 4,9]	4,4 [3,5; 5,6]	0,28
Глюкоза сыворотки (ммоль/л)	5,5 [4,9; 5,9]	5,3 [4,9; 5,9]	5,5 [5; 6]	0,04
Креатинин сыворотки (мкмоль/л)	91,5 [76,2; 109,8]	87 [74,5; 105,3]	92 [76; 116]	0,21
Расчетная скорость клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м^2)	71,3±19,5	76,7±20,3	68,5±18,6	0,03
Результаты мультиспиральной компьютерной томографии-ангиографии				
Диаметр аневризмы аорты (мм)	60 [53; 70]	55 [43; 65]	60 [55; 72]	0,009
Длина аневризмы аорты (мм)	100 [71,5; 125]	80 [42,5; 121,3]	106 [77,5; 125]	0,06
Медикаментозная терапия				
Количество антигипертензивных препаратов, n	2 [2; 4]	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,003
Прием бета-адреноблокаторов, n (%)	98 (78)	37	61	0,11
Прием иАПФ, n (%)	47 (37)	14	33	0,43
Прием БРА II, n (%)	64 (51)	26	38	0,12
Прием тиазидных диуретиков, n (%)	37 (29)	20	17	0,002
Прием петлевых диуретиков, n (%)	9 (7)	2	7	0,43
Прием блокаторов кальциевых каналов, n (%)	48 (38)	22	26	0,03
Прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов, n (%)	9 (7)	2	7	0,43
Прием агонистов имидазолиновых рецепторов, n (%)	7 (6)	5	2	0,03
Прием препаратов ацетилсалициловой кислоты, n (%)	120 (95)	41	79	0,97
Прием препаратов ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, n (%)	118 (94)	39	79	0,33
Особенности оперативного лечения				
Длина основного модуля стент-графта (мм)*	140 [103; 198,5]	200 [160; 200]	111 [103; 140]	<0,001
Койко-день (дни)	10 [8; 14]	10 [8; 17]	10 [7,5; 13]	0,49

Примечание: * — конструкции стент-графта различалась в зависимости от отдела аорты, подлежащего эндопротезированию: в группе АНГА при лечении аорты применялся один модуль, в то время как количество модулей и браншей стент-графта в группе АБА составляло от 1 до 5.

Сокращения: АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АГТ — антигипертензивная терапия, АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АНГА — аневризма нисходящего грудного отдела аорты, БРА II — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИМ — инфаркт миокарда, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — ингибиторы гидроксиметилглутарил-коэнзим А-редуктазы, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, EQ-5D-3L (European Quality of Life Questionnaire) — Европейский опросник оценки качества жизни.

должительности АГ составила 10 [6; 15] лет. Показано, что часто в диагнозе фигурирует ИБС (в т.ч. в форме перенесенного инфаркта миокарда), ожирение, хроническая болезнь почек, сахарный диабет (СД) 2 типа. Приблизительно две трети больных либо были активными курильщиками, либо у них был внушительный стаж курения. Не столь характерными для пациентов оказались симптомная хроническая сердечная недостаточность, редки перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения и транзиторная ишемическая атака.

В рамках сравнительного анализа групп пациентов АНГА и АБА (табл. 1) показано, что последние значительно старше, у них чаще встречается ИБС, однако частота регистрации других сопутствующих заболеваний у пациентов одинакова. Также не выявлено раз-

Таблица 2

Исходные показатели периферической, центральной гемодинамики и эхокардиографии включенных пациентов

Показатели, n (%); M±SD; Me [Q 25%; 75%]	Все пациенты (n=126)	Пациенты с АНГА (n=43)	Пациенты с АБА (n=83)	Значение p, АНГА vs АБА
Показатели офисного АД, центрального АД и артериальной жесткости				
Офисное САД (мм рт.ст.)	134±18	139±18	132±18	0,043
Офисное ДАД (мм рт.ст.)	80±11	83±11	79±10	0,029
Офисное пульсовое давление (мм рт.ст.)	54±14	55±13	53±14	0,35
Офисная ЧСС (уд./мин)	61 [57; 66]	61 [58; 68]	61 [55; 67]	0,58
Центральное САД (мм рт.ст.)	125±17	128±17	124±18	0,25
Центральное ДАД (мм рт.ст.)	81±11	84±11	79±11	0,026
Центральное пульсовое давление (мм рт.ст.)	44±13	44±12	45±14	0,89
Давление аугментации (мм рт.ст.)	14 [9; 19]	12 [6; 14]	15 [10; 21]	<0,001
Индекс аугментации (%)	26 [18,5; 32]	21 [10; 27]	29 [22; 34]	<0,001
P1H (мм рт.ст.)	30±8	32±8	29±8	0,15
Амплификация пульсового давления (%)	122 [115; 129]	126 [117,8; 138,3]	118 [114; 127,8]	0,007
T1 (мс)	106 [100; 112,8]	109 [100,8; 115,5]	105 [100; 110]	0,11
T2 (мс)	224 [208,3; 238]	222 [201; 236,3]	228 [210,5; 242,3]	0,11
Tr (мс)	139 [129,8; 145]	143 [133,5; 150,3]	136 [128,8; 142,3]	0,003
ED (мс)	308 [285; 325,5]	300 [284,8; 324,5]	309,5 [285; 327,5]	0,69
DD (мс)	664 [580; 744,8]	654 [589; 713]	673 [566,8; 765,8]	0,57
Каротидно-феморальная СРПВ (м/с)	10,1±2,4	10,9±2,3	9,6 ± 2,3	0,006
Эхокардиографические показатели				
Фракция выброса ЛЖ (%)	60 [55; 64]	60 [56,3; 64]	60 [54,5; 64,5]	0,33
Левое предсердие, размер (мм)	44±6	44±7	43±6	0,7
Индекс объема левого предсердия (мл/м^2)	37 [31,8; 42,5]	35 [28,5; 40,5]	37 [34,9; 44]	0,07
E/A	0,76 [0,61; 0,97]	0,96 [0,55; 1,3]	0,82 [0,74; 1,1]	0,23
E/e' сред.	8,5 [6,7; 11]	7,4 [5,5; 11,7]	9 [7,5; 10,4]	0,16
Относительная толщина стенки ЛЖ	0,44±0,08	0,45±0,08	0,43±0,07	0,4
Индекс массы миокарда ЛЖ (г/м^2)	114 [100; 134,8]	110 [98; 139,3]	115 [101; 135]	0,44
ГЛЖ, n (%)	70 (56)	24	46	0,83

Сокращения: АБА — аневризма брюшного отдела аорты, АД — артериальное давление, АНГА — аневризма нисходящего грудного отдела аорты, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ЧСС — частота сердечных сокращений, DD — длительность диастолы, E/A — соотношения пиков трансмитрального кровотока, E/e′ — отношение пика скорости фазы раннего диастолического наполнения к пику миокардиальной скорости раннего диастолического наполнения латеральной части фиброзного митрального кольца, ED — длительность систолы, P1H — давление на первом пике (P1) подъема прямой пульсовой волны, T1 — время до первого (P1) систолического пика прямой волны, T2 — время до второго (P2) систолического пика прямой волны, Tr — время появления отраженной волны.

личий по показателям липидного профиля. Индекс коморбидности (индекс Charlson) варьировал в общей группе от 1 до 8 (медиана 4 [3; 6] единицы), был выше в группе больных АБА. Пациентам с АНГА было назначено больше антигипертензивных препаратов, в частности, дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, тиазидных диуретиков и агонистов имидазолиновых рецепторов. Гиполипидемическую терапию ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы и бета-адреноблокаторы получали подавляющее большинство пациентов, различий между группами не наблюдалось. Отмечено, что лишь треть из всех включенных пациентов были высоко приверженными к терапии, однако межгрупповой анализ вновь не показал значимых различий.

По результатам офисного измерения АД удовлетворительный контроль АГ наблюдался более, чем в половине случаев. У пациентов с АНГА исходные показатели офисного САД и ДАД были существенно выше (табл. 2). При сопоставлении показателей пульсовой волны в аорте значимых различий центрального САД и ПД, P1H между группами выявлено не было. ДА и AIx были ниже, а Tr и АПД у пациентов с АНГА были выше по сравнению с АБА. Показатели глобальной сосудистой жесткости также различались: кфСРПВ в группе АНГА была выше. Проанализированы факты субклинического поражения других органов-мишеней: скорость клубочковой фильтрации у пациентов с АБА была ниже, однако эхокардиографические признаки ГЛЖ встречались с одинаковой частотой в группах и обнаружены у половины пациентов.

По данным EQ-5D-3L КЖ, оцененное пациентами по ВАШ, находилось в диапазоне 60-70%, и зна-

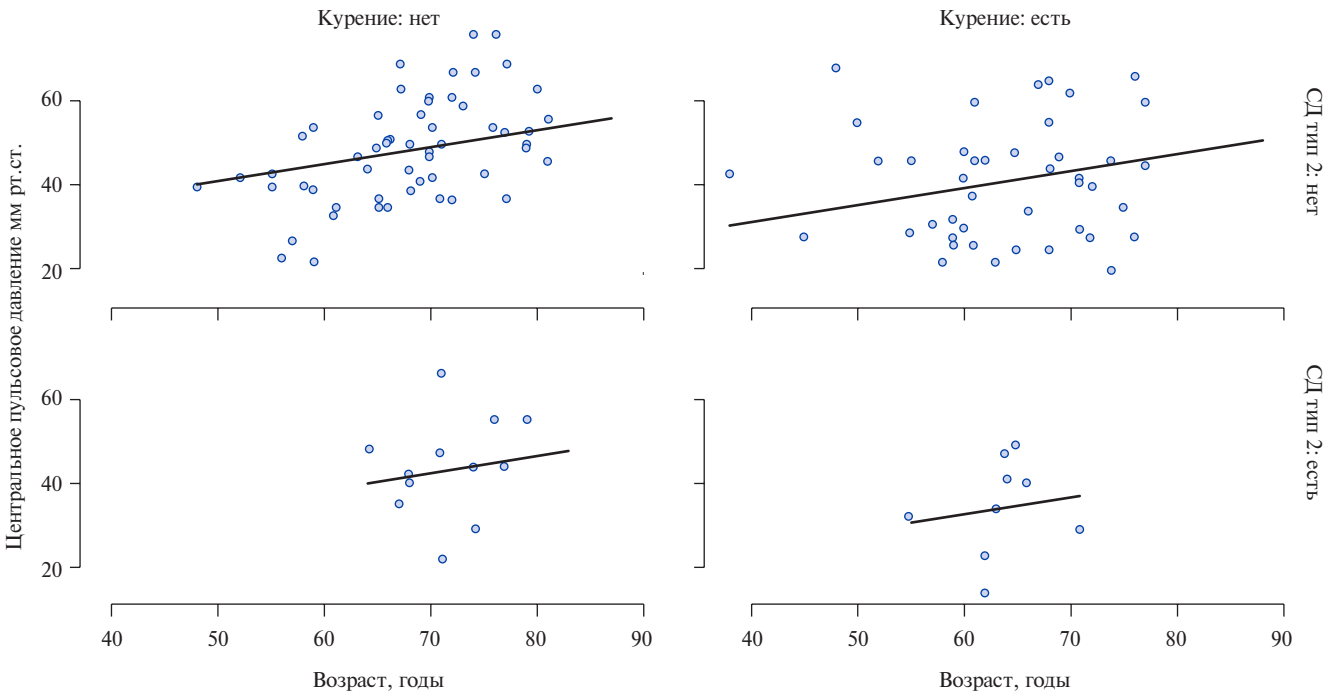


Рис. 2. Взаимосвязи между ЦПД и возрастом, курением, СД 2 типа.
Сокращение: СД — сахарный диабет.

чительно выше согласно индексам пользы — в среднем выше 0,8 единиц. В группе больных АНГА показатель КЖ по ВАШ был ниже, чем в группе АБА, однако не различался при оценке ответов на вопросы с использованием специфичных для российской популяции наборов значений [20].

При проведении однофакторных линейных регрессионных анализов были выявлены прямая связь между кфСРПВ и возрастом (β=0,308, p=0,001), обратная — с диаметром АА (β=-0,239, p=0,013). Центральное ДАД было прямо связано с диаметром АА (β=0,196, p=0,028). При проведении многофакторного линейного регрессионного анализа ЦПД было прямо связано с возрастом, обратная связь найдена с наличием СД 2 типа и курением (p<0,05 для всех независимых переменных, включенных в модель) (рис. 2).

В попытках определить факторы, связанные с ремоделированием миокарда ЛЖ, включали показатели глобальной сосудистой жесткости и гемодинамические параметры. В общей группе больных для ИММЛЖ отмечены слабые, но статистически значимые прямые корреляционные связи с центральным (p=0,037) и периферическим ПД (p=0,018). Прямая и умеренная корреляционная связь выявлена между показателями ИММЛЖ и P1H (r=0,32; p=0,002). Показатели артериальной жесткости были слабо, но статистически значимо связаны с эхокардиографическими показателями, отражающими диастолическую функцию ЛЖ: чем выше значения ДА и кфСРПВ, тем ниже E/A и E/e' (для всех пар сравнения p<0,05). Однако при включении всех этих переменных в модель линейной регрессии не получено значимой ассоциативной связи.

Технический успех эндопротезирования достигнут во всех случаях. Госпитальной летальности не зафиксировано. Период госпитализации (койко-день) в клинике в обеих группах не различался и в среднем составлял чуть более 1 нед. При выписке из стационара (после выполнения [T]EVAR) было выявлено снижение САД и ДАД по сравнению с исходными показателями. Разность средних периферического САД составила — 9 мм рт.ст. (p<0,001). Снижение центрального САД после операции было более выражено и составило — 14 мм рт.ст. (p<0,001). Разность средних значений ДАД составила — 9 мм рт.ст. как для периферического, так и центрального АД (оба p<0,001). Наблюдалось значимое снижение ЦПД (-5 мм рт.ст., p=0,001), но не периферического ПД (p=0,89). В то же время после операции была отмечена тенденция к повышению P1H в сравнении с исходными значениями. Наблюдалось значимое снижение ДА (p<0,001) и AIx (p<0,001) после выполнения [T]EVAR, независимо от локализации эндопротеза ($p_{межгрупповая}$=0,898). После операции регистрировали повышение АПД (p<0,001) и ЧСС (+10 уд./мин, p<0,001). Время отраженного давления снизилось (-26 мс, p<0,001).

Обсуждение

В настоящем исследовании описаны особенности довольно крупной выборки пациентов с АГ в сочетании с АНГА/АБА, госпитализированных для плановой [T]EVAR, проанализированы исходные характеристики данной выборки пациентов при поступлении, а также изменения гемодинамических параметров в раннем послеоперационном периоде. Хотя внушительная доля пациентов не была включена в анализ, окончательная выборка довольно крупная и данные, представленные в данной работе, могут иметь и научный, и практический интерес. Нами была найдена зависимость кфСРПВ и центрального ДАД от диаметра аневризмы, а также различия в параметрах центральной гемодинамики, которые зависели от локализации АА. Показано, что оперативное лечение проходит без значимых осложнений, и что в раннем послеоперационном периоде наблюдается значительное снижение центрального ПД, AIx, при этом ЧСС увеличивается.

Подобно данным других крупных регистров, включающих пациентов с АА, показано, что среди пациентов с АНГА и АБА преобладали мужчины пожилого возраста, подавляющее большинство из которых имело внушительный стаж курения [1, 2]. Было выявлено, что ИБС, ожирение, хроническая болезнь почек, СД 2 типа являются наиболее частыми сопутствующими заболеваниями. Вместе с тем сравнительный анализ показал, что индекс коморбидности (индекс Charlson) различался в зависимости от уровня поражения аорты, и был выше в группе АБА. Можно отметить, что среди больных с АНГА и АБА, частота регистрации ИБС (в т.ч. перенесенного инфаркта миокарда) находится в среднем характерном для них диапазоне величин, но превышающих показатели популяций пациентов с иными ССЗ [1, 2, 21]. Продемонстрирован низкий риск периоперационных осложнений в обеих исследуемых группах, что согласуется с результатами других исследований [15, 16]. Нами было установлено, что до операции в группе пациентов АНГА показатель КЖ был ниже, чем в группе АБА. Согласно результатам исследований после [T]EVAR у пациентов пожилого возраста в целом психологический и физический компоненты КЖ изменялись в позитивную сторону [22].

Длительность АГ в исследуемой выборке была сравнима с результатами других исследований [1]. Частота контролируемой АГ по данным офисного АД мало отличается от других популяций пациентов с АА, но выше, чем среди больных с АГ без патологии аорты [1, 23]. Важно, что отсутствие контроля АГ, т.е. сохраняющееся повышенное АД, является установленным фактором риска острых аортальных событий у пациентов с АА. В метаанализе, включающем >15 тыс. пациентов с АБА, показано, что риск разрыва стенки аорты значимо увеличивался при повышении ПД [24]. В нашем исследовании было показано, что лишь у трети пациентов наблюдалась удовлетворительная приверженность терапии. В одном исследовании, включающем >12 тыс. больных с АБА, показали, что пятилетняя выживаемость была значимо выше у пациентов, стабильно принимавших антигипертензивную терапию (АГТ), по сравнению с менее приверженными пациентами [25]. Чаще всего из антигипертензивных препаратов пациентам, включенным в регистр, назначались бета-адреноблокаторы и ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако схемы АГТ различались: интенсивность АГТ была выше при АНГА, чаще чем пациентам с АБА им был рекомендован прием блокаторов кальциевых каналов, тиазидных диуретиков и агонистов имидазолиновых рецепторов.

Оба заболевания — АА и АГ характеризуется повышенной артериальной жесткостью [26]. Была признана линейная положительная зависимость артериальной жесткости от возраста, что, в свою очередь, приводит к увеличению амплитуды прямой пульсовой волны, и следовательно, повышению центрального САД и ПД [27]. Следует подчеркнуть, что в настоящем исследовании старший возраст ассоциировался с повышением кфСРПВ и ЦПД. Было показано, что давление на первом пике подъема прямой волны и центральное САД у пациентов двух групп не различалась, таким образом, демпфирование пульсовой волны не отличалось в зависимости от отдела патологической дилатации аорты. Давление на первом систолическом пике волны центрального АД напрямую связано с кфСРПВ [27].

При сопоставлении кфСРПВ выявили более высокие ее значения среди больных с АНГА, несмотря на то, что пациенты с АБА были значительно старше и у них чаще выявлялись клинические признаки атеросклероза. Предполагается, что увеличение диаметра сосуда может снижать СРПВ. Подтверждением вышеописанного механизма является наблюдаемая в исследовании обратная корреляционная связь диаметра аневризмы и кфСРПВ. Эта зависимость была продемонстрирована в более ранних наших исследованиях и в работах научной группы Bailey MA, et al. [8, 28]. С другой стороны, повышенное центральное ДАД оказалось связано с большей выраженностью дилатации АА, что отчасти совпадает с результатами крупного и длительного когортного исследования о большей роли повышения ДАД исходно для увеличении риска развития АБА, в сравнении с риском выявления иных ССЗ и их осложнений [29]. Помимо этого, Bhak RH, et al., пронаблюдав 534 пациента с АБА в течение 3 лет, показали и обратную и прогрессивную зависимость: исходное повышение периферического ДАД было связано с ростом размера АБА, в то время как для САД не было найдено такой зависимости [30]. Эти результаты дают основание по-

лагать, что именно показатели ДАД в данной популяции играют определяющую роль. Парадоксально, но ЦПД оказалось ниже у курящих пациентов и/или у пациентов с диабетом, а диаметр АА среди включенных нами пациентов с этими факторами риска, оказался выше. В основе снижения ЦПД при большем размере АА, вероятно, лежит снижение амплитуды прямой волны в сосуде из-за псевдообъема и снижения функции демпфирования [31].

В группе АБА значения ДА и AIx были выше нежели в популяциях пациентов с АГ без поражения аорты [6], что можно связать с высокой ригидностью стенки сосуда. Показатель сосудистой жесткости, кфСРПВ, приводит к более раннему отражению волны, тем самым увеличивая прирост центрального САД. Кроме этого, а) близость к аневризме бифуркации брюшной аорты — главного естественного препятствия на пути кровотока, где впервые возникает отраженная волна, и б) возможная компенсаторная вазоконстрикция периферических артерий, возникающая при снижении скорости потока крови при АБА, приводят к более раннему возникновению отраженной волны, тем самым увеличивая ее амплитуду и AIx. Феномен не столь высоких показателей ДА и AIx у пациентов с АНГА, вероятно, объясняется смещением локусов отражения волны. Важно отметить, что выявленные различия во времени прихода отраженной волны между АНГА и АБА не были связаны с ЧСС.

Наши результаты противоречат устоявшемуся мнению о том, что ЦАД сильнее периферического АД связано с субклиническим поражением органов-мишеней (в т.ч. ГЛЖ) [27]. Однако связи ПД и некоторых характеристик пульсовой волны (например, P1H) с ИММЛЖ оказываются значительнее, чем таковые для САД. Мы также продемонстрировали влияние повышения артериальной жесткости на состояние диастолической функции ЛЖ. Повышение ДА и кфСРПВ ассоциировалось с меньшим отношением E/A и E/e'. Однако здесь нужно упомянуть о смещении выборки в сторону диастолической дисфункции первого типа (нарушение релаксации), и мы не можем исключить влияния АГТ и других, возможно, скрытых и неучтенных факторов.

При исследовании динамики АД после [T]EVAR мы показали, что снижение ЦПД реализовывалось преимущественно за счет изменений САД. Но динамики абсолютных значений периферического ПД после операции не наблюдалось. После [T]EVAR наблюдалось повышение ЧСС на 10 уд./мин. При этом существенно снижался AIx в раннем послеоперационном периоде, что соответствует данным литературы [7].

Ограничения исследования. Критерии включения в исследование были достаточно строгими, поэтому количество пациентов невелико, и возможно мощность выборки оказалась недостаточной для определения более сильных связей между указанными параметрами. Нет группы сравнения. Несоответствие степени приверженности довольно высоким показателям контролируемости АГ можно объяснить также и тем фактом, что измерения офисного АД регистрировали в стационарных условиях, т.е. нельзя исключить психологический компонент, а также тот факт, что во время госпитализации выше вероятность стабильного приема выдаваемой пациентам лекарственной терапии. Методики выполнения [T]EVAR и сами материалы эндографтов постоянно эволюционируют. В нашем исследовании не учитывались и не прослежена связь между количеством модулей графтов, фактом их фенестрации и особенностями материала, т.к. подобное разделение создало бы серьезную разнородность выборки. Поиск подобных взаимосвязей — предмет будущих исследований

Заключение

У пациентов с АГ и АНГА/АБА, направленных для [T]EVAR, имеется высокое бремя коморбидности при высоких показателях КЖ. Хотя подавляющее большинство больных получают комбинацию лишь двух препаратов, выявлена недостаточно высокая приверженность к терапии. Увеличение диаметра АА ассоциировано со снижением кфСРПВ и повышенным центральным ДАД, что свидетельствует о потенциальном влиянии аневризмы на центральную гемодинамику у пациентов, принимающих АГТ. Имплантация эндопротеза в аорту сопровождается снижением ЦПД и AIx в раннем послеоперационном периоде у всех пациентов.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (номер гранта № 23-25-00272, соглашение от 12.01.2023).

Литература/References

1. McClure RS, Brogly SB, Lajkosz K, et al. Epidemiology and management of thoracic aortic dissections and thoracic aortic aneurysms in Ontario, Canada: A population-based study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(6):2254-64.e4. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.11.105.
2. Cochennec F, Couture T, Chiche L. Comparison of Immediate, Medium, and Long-Term Postoperative Results of Open Surgery and Fenestrated/Branched Stent Grafts for Extended Thoracoabdominal Aortic Aneurysms. J Clin Med. 2023;12(23):7207. doi:10.3390/jcm12237207.
3. Khubulava GG, Shikhverdiev NN, Peleshok AS, et al. Acute aortic syndrome: predictors of hospital mortality. Russian Journal of Thoracicand Cardiovascular Surgery. 2019; 61(4):317-22. (In Russ.) Хубулава Г.Г., Шихвердиев Н.Н., Пелешок А.С. и др. Острый аортальный синдром: предикторы общей госпитальной летальности. Грудная И Сердечно-Сосудистая Хирургия. 2019;61(4):317-22. doi:10.24022/0236-2791-2019-61-4-317-322.
4. Rooprai J, Boodhwani M, Beauchesne L, et al. Central Hypertension in Patients With Thoracic Aortic Aneurysms: Prevalence and Association With Aneurysm Size and Growth. Am J Hypertens. 2022;35:79-86. doi:10.1093/ajh/hpaa183.
5. Boczar KE, Boodhwani M, Beauchesne L, et al. Aortic Stiffness, Central Blood Pressure, and Pulsatile Arterial Load Predict Future Thoracic Aortic Aneurysm Expansion. Hypertension. 2021;77:126-34. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16249.

6. Åström Malm I, De Basso R, Blomstrand P, et al. Increased arterial stiffness in males with abdominal aortic aneurysm. Clin Physiol Funct Imaging. 2021;41:68-75. doi:10.1111/cpf.12667.
7. Lee CW, Sung SH, Chen CK, et al. Measures of carotid-femoral pulse wave velocity and augmentation index are not reliable in patients with abdominal aortic aneurysm. J Hypertens. 2013;31:1853-60. doi:10.1097/HJH.0b013e328362360a.
8. Bailey MA, Davies JM, Griffin KJ, et al. Carotid-femoral pulse wave velocity is negatively correlated with aortic diameter. Hypertens Res. 2014;37:926-32. doi:10.1038/hr.2014.101.
9. Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. Stroke. 2001;32:454-60. doi:10.1161/01.str.32.2.454.
10. Goodney P, Mao J, Columbo J, et al. Use of linked registry claims data for long term surveillance of devices after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: observational surveillance study. BMJ. 2022;379:e071452. doi:10.1136/bmj-2022-071452.
11. Writing Committee Members, Isselbacher EM, Preventza O, Hamilton Black J, et al. 2022 ACC/AHA guideline for the diagnosis and management of aortic disease: A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. J Thorac Cardiovasc Surg. 2023:S0022-5223(23)00347-1. doi:10.1016/j.jtcvs.2023.04.023.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
13. Amirdjanova VN, Erdes SF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D) Russian version. Rheumatology Science and Practice. 2007;45(3):69-76. (In Russ.) Amirdjanova V.N., Эрдес Ш.Ф. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). Научно-практическая ревматология. 2007;45(3):69-76.
14. Bertges DJ, Neal D, Schanzer A, et al.; Vascular Quality Initiative. The Vascular Quality Initiative Cardiac Risk Index for prediction of myocardial infarction after vascular surgery. J Vasc Surg. 2016;64(5):1411-21.e4. doi:10.1016/j.jvs.2016.04.045.
15. Zarkowsky DS, Nejim B, Hubara I, et al. Deep Learning and Multivariable Models Select EVAR Patients for Short-Stay Discharge. Vasc Endovascular Surg. 2021;55(1):18-25. doi:10.1177/1538574420954299.
16. Naazie IN, Gupta JD, Azizzadeh A, et al. Risk calculator predicts 30-day mortality after thoracic endovascular aortic repair for intact descending thoracic aortic aneurysms in the Vascular Quality Initiative. J Vasc Surg. 2022;75(3):833-41.e1. doi:10.1016/j.jvs.2021.08.056.
17. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
18. Holewijn S, Vermeulen JJM, van Helvert M, et al. Validation of Central Pressure Estimation in Patients with an Aortic Aneurysm Before and After Endovascular Repair. Cardiovasc Eng Technol. 2022;13:265-78. doi:10.1007/s13239-021-00574-3.
19. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens. 2012;30:445-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834fa8b0.
20. Omelyanovskiy V, Musina N, Ratushnyak S, et al. Valuation of the EQ-5D-3L in Russia. Qual Life Res. 2021;30(7):1997-2007. doi:10.1007/s11136-021-02804-6.
21. Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV, et al. Coronary heart disease in persons older than 55 years. Prevalence and prognosis. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(4):21-8. (In Russ.) Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Ишемическая болезнь сердца у лиц 55 лет и старше. Распространенность и прогноз. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):21-8. doi:10.15829/1728-8800-2014-4-21-28.
22. Kärkkäinen JM, Sandri GA, Tenorio ER, et al. Prospective assessment of health-related quality of life after endovascular repair of pararenal and thoracoabdominal aortic aneurysms using fenestrated-branched endografts. J Vasc Surg. 2019;69(5):1356-66.e6. doi:10.1016/j.jvs.2018.07.060.
23. Balanova YuA, Shalnova SA, Imaeva AE, et al. Prevalence, Awareness, Treatment and Control of Hypertension in Russian Federation (Data of Observational ESSERF-2 Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2019;15(4):450-66. (In Russ.) Балонова Ю.А., Шальнова С.А., Имаева А.Э. и др. Распространенность артериальной гипертонии, охват лечением и его эффективность в Российской Федерации (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ-2). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;15(4):450-66. doi:10.20996/1819-6446-2019-15-4-450-466.
24. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, et al.; RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. Br J Surg. 2012;99(5):655-65. doi:10.1002/bjs.8707.
25. Bahia SS, Vidal-Diez A, Seshasai SR, et al. Cardiovascular risk prevention and all-cause mortality in primary care patients with an abdominal aortic aneurysm. Br J Surg. 2016;103(12):1626-33. doi:10.1002/bjs.10269.
26. Gurevich AP, Emelyanov IE, Ionov MV, et al. Central aortic blood pressure and pulse wave characteristics in patients with decscending thoracic and abdominal aortic aneurysm: features, dynamics, and prognostic significance. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2023;29(4):342-52. (In Russ.) Гуревич А.П., Емельянов И.В., Ионов М.В. и др. Показатели центрального артериального давления и характеристики пульсовой волны при аневризме нисходящего грудного и брюшного отделов аорты: особенности, динамика и прогностическое значение. Артериальная гипертензия. 2023;29(4):342-52. doi:10.18705/1607-419X-2023-29-4-342-352.
27. Asmar R, Stergiou G, de la Sierra A, et al. Blood pressure measurement and assessment of arterial structure and function: an expert group position paper. J Hypertens. 2024;42(9):1465-81. doi:10.1097/HJH.0000000000003787.
28. Gurevich AP, Emelyanov IV, Ionov MV, et al. Changes of vascular stiffness and central blood pressure after endovascular aneurysm repair in patients with hypertension. Results of one-year follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(12):5645. (In Russ.) Гуревич А.П., Емельянов И.В., Ионов М.В. и др. Динамика сосудистой жесткости и центрального артериального давления после эндоваскулярной изоляции аневризмы аорты у пациентов с артериальной гипертензией. Результаты годичного наблюдения. Российский кардиологический журнал. 2023;28(12):5645. doi:10.15829/1560-4071-2023-5645.
29. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. Lancet. 2014;383(9932):1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
30. Bhak RH, Wininger M, Johnson GR, et al.; Aneurysm Detection and Management (ADAM) Study Group. Factors associated with small abdominal aortic aneurysm expansion rate. JAMA Surg. 2015;150(1):44-50. doi:10.1001/jamasurg.2014.2025.
31. Salvi L, Alfonsi J, Grillo A, et al. Postoperative and mid-term hemodynamic changes after replacement of the ascending aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 2022;163:1283-92. doi:10.1016/j.jtcvs.2020.05.031.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6061
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6061
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Оценка распространенности и тяжести ишемии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла: сравнение с результатами коронарной ангиографии

Мочула А. В., Цыгикало А. А., Мальцева А. Н., Мочула О. В., Шипулин В. В., Затолокин В. В., Алишерев Ю. У., Куницин С. А., Козлов Б. Н., Завадовский К. В.

Цель. Изучить взаимосвязь распространенности коронарного атеросклероза и тяжести ишемии в аспекте согласованности показателей динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) и перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) с данными коронарной ангиографии у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Материал и методы. В исследование включено 327 больных с подозреваемым или установленным диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), которым ранее выполнялась динамическая ОФЭКТ миокарда, ПСМ и инвазивная или мультиспиральная компьютерная томография коронарная ангиография, на основании данных о распространенности атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) были отобраны пациенты: 1) с многососудистым поражением КА (n=171), 2) с односсосудистым поражением (n=71) и 3) без стенозирующего атеросклеротического поражения КА (n=85). На основании данных ПСМ оценивалось наличие и размер дефекта перфузии в условиях покоя и на фоне стресс-теста, а также степень их несоответствия: summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) и summed difference score (SDS). Величины миокардиального кровотока (МК) и резерв МК (РМК) оценивали с помощью динамической ОФЭКТ миокарда.

Результаты. При анализе данных ПСМ стандартные сцинтиграфические индексы не отличались между группами с односсосудистым и многососудистым поражением КА: 2,0 (0,0; 4,0) vs 5,0 (2,0; 7,0) vs 5,0 (3,0; 9,0) — SSS; 0,0 (0,0; 1,0) vs 3,0 (0,0; 5,0) vs 2,0 (0,0; 4,0) — SRS; 2,0 (0,0; 3,0) vs 3,0 (1,0; 6,0) vs 2,0 (0,0; 5,0) — SDS, соответственно, в группе с необструктивным, односсосудистым и многососудистым поражением КА. Показатель транзиторной ишемической дилатации не отличался между исследуемыми группами.

По данным динамической ОФЭКТ было выявлено снижение (p<0,01) глобальных показателей стресс-индуцированного МК и РМК у пациентов с многососудистым поражением КА по сравнению с группами с необструктивным и изолированным односсосудистым атеросклерозом: 1,07 (0,69; 1,49) vs 1,46 (1,08; 1,88) vs 1,48 (0,93; 1,89); и 1,64 (1,16; 2,33) vs 2,28 (1,52; 2,93) vs 2,36 (1,58; 3,07), соответственно.

Анализ Net Reclassification показал, что РМК позволяет правильно реклассифицировать существенную часть пациентов с ИБС, в сравнении с ПСМ (NRI=0,31, p=0,001).

Заключение. Динамическая ОФЭКТ миокарда является адекватным инструментом для оценки объема ишемии у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением КА, а глобальный РМК может быть рассмотрен в качестве одного из критериев отбора для проведения реваскуляризации миокарда. Результаты, полученные в данном исследовании, требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: коронарный атеросклероз, многососудистое поражение коронарных артерий, резерв коронарного кровотока, миокардиальный кровоток, необструктивное поражение коронарных артерий, динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, перфузионная сцинтиграфия миокарда.

Отношения и деятельность: нет.

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

Мочула А. В.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0003-0883-466X, Цыгикало А. А. — ординатор-радиолог, лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0009-0009-0914-3722, Мальцева А. Н. — м.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-1311-0378, Мочула О. В. — к.м.н., н.с. отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, ORCID: 0000-0002-7502-7502, Шипулин В. В. — к.м.н., н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0000-0002-8646-605X, Затолокин В. В. — к.м.н., н.с. отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0003-3952-9983, Алишерев Ю. У. — врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1, ORCID: 0000-0002-7540-7855, Куницин С. А. — лаборант-исследователь лаборатории радионуклидных методов исследования, ORCID: 0009-0007-0663-7992, Козлов Б. Н. — д.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-0217-7737, Завадовский К. В. — д.м.н., зав. отделов лучевой диагностики, ORCID: 0000-0002-1513-8614.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, КШ — коронарное шунтирование, ЛЖ — левый желудочек, МК — миокардиальный кровоток, МСКТ-КАГ — мультиспиральная компьютерная томография коронарная ангиография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, РМК — резерв миокардиального кровотока, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, NYHA — New York Heart Association, SDS — summed difference score, SSS — summed stress score, SRS — summed rest score, TID — Transient Ischemic Dilation.

Рукопись получена 03.08.2024
Рецензия получена 02.10.2024
Принята к публикации 04.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Мочула А. В., Цыгикало А. А., Мальцева А. Н., Мочула О. В., Шипулин В. В., Затолокин В. В., Алишерев Ю. У., Куницин С. А., Козлов Б. Н., Завадовский К. В. Оценка распространенности и тяжести ишемии по данным динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла: сравнение с результатами коронарной ангиографии. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6061. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6061. EDN UZVOIF

Area and severity of ischemia according to dynamic single-photon emission computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy in patients with multivessel coronary artery disease: comparison with the results of coronary angiography

Mochula A. V., Tsygikalo A. A., Maltseva A. N., Mochula O. V., Shipulin V. V., Zatolokin V. V., Alisherev Yu. U., Kunitsyn S. A., Kozlov B. N., Zavadovsky K. V.

Aim. To study the relationship between the coronary atherosclerosis involvement area and ischemia severity in terms of the consistency of dynamic single-photon emission computed tomography (SPECT) and myocardial perfusion scintigraphy (MPS) data with coronary angiography in patients with multivessel coronary artery (CAD) disease.

Material and methods. The study included 327 patients with suspected or confirmed coronary artery disease (CAD), who previously underwent dynamic SPECT, MPS and invasive or computed tomography coronary angiography. Based on the data on coronary artery (CA) involvement, patients were selected: 1) with multivessel CAD (n=171), 2) with single-vessel CAD (n=71) and 3) non-obstructive CAD (n=85). Based on the MPS data, the presence and impaired perfusion area at rest and during the stress test, as well as the degree of their discrepancy were assessed: summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) and summed difference score (SDS). The values of myocardial blood flow (MF) and MF reserve (MFR) were assessed using dynamic myocardial SPECT.

Results. Standard MPS indices did not differ between the groups with non-obstructive, single-vessel and multivessel CAD as follows: 2,0 (0,0; 4,0) vs 5,0 (2,0; 7,0) vs 5,0 (3,0; 9,0) — SSS; 0,0 (0,0; 1,0) vs 3,0 (0,0; 5,0) vs 2,0 (0,0; 4,0) — SRS; 2,0 (0,0; 3,0) vs 3,0 (1,0; 6,0) vs 2,0 (0,0; 5,0) — SDS, respectively. The transient ischemic dilation did not differ between the study groups.

Dynamic SPECT revealed a decrease ($p<0,01$) in global stress MF and MFR in patients with multivessel CAD compared to groups with non-obstructive and isolated single-vessel atherosclerosis: 1,07 (0,69; 1,49) vs 1,46 (1,08; 1,88) vs 1,48 (0,93; 1,89); 1,64 (1,16; 2,33) vs 2,28 (1,52; 2,93) vs 2,36 (1,58; 3,07), respectively.

Net Reclassification analysis showed that MFR allows for correct reclassification of a significant proportion of patients with CAD compared to MPS (NRI=0,31, $p=0,001$).

Conclusion. Dynamic myocardial SPECT is an adequate tool for assessing the ischemia volume in patients with extensive coronary involvement, and global MFR can be considered as one of the selection criteria for myocardial revascularization. The results obtained in this study require further study.

Keywords: coronary atherosclerosis, multivessel coronary artery disease, coronary flow reserve, myocardial blood flow, non-obstructive coronary artery disease, dynamic single-photon emission computed tomography, myocardial perfusion scintigraphy.

Relationships and Activities: none.

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

Mochula A. V.* ORCID: 0000-0003-0883-466X, Tsygikalo A. A. ORCID: 0009-0009-0914-3722, Maltseva A. N. ORCID: 0000-0002-1311-0378, Mochula O. V. ORCID: 0000-0002-7502-7502, Shipulin V. V. ORCID: 0000-0002-8646-605X, Zatolokin V. V. ORCID: 0000-0003-3952-9983, Alisherev Yu. U. ORCID: 0000-0002-7540-7855, Kunitsyn S. A. ORCID: 0009-0007-0663-7992, Kozlov B. N. ORCID: 0000-0002-0217-7737, Zavadovsky K. V. ORCID: 0000-0002-1513-8614.

*Corresponding author:
mochula.andrew@gmail.com

Received: 03.08.2024 **Revision Received:** 02.10.2024 **Accepted:** 04.10.2024

For citation: Mochula A. V., Tsygikalo A. A., Maltseva A. N., Mochula O. V., Shipulin V. V., Zatolokin V. V., Alisherev Yu. U., Kunitsyn S. A., Kozlov B. N., Zavadovsky K. V. Area and severity of ischemia according to dynamic single-photon emission computed tomography and myocardial perfusion scintigraphy in patients with multivessel coronary artery disease: comparison with the results of coronary angiography. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6061. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6061. EDN UZVOIF

Ключевые моменты

- Динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография позволяет идентифицировать снижение глобальных показателей стресс-индуцированного миокардиального кровотока и резерва миокардиального кровотока у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.
- Глобальный резерв миокардиального кровотока может быть рассмотрен в качестве одного из критериев отбора для проведения реваскуляризации миокарда у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий.

Key messages

- Dynamic single-photon emission computed tomography allows identification of decrease in global stress myocardial blood flow and myocardial flow reserve in patients with multivessel coronary artery disease.
- Global myocardial flow reserve can be considered as one of the selection criteria for myocardial revascularization in patients with multivessel coronary artery disease.

Многососудистое поражение коронарных артерий (КА) определяется наличием сужения ⩾50% в двух или более эпикардиальных коронарных сосудах. Это состояние связано с более высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности пациентов по сравнению с больными ишемической болезнью сердца (ИБС) и изолированным поражением одной КА [1]. Тактика лечения пациентов с многососудистым поражением КА преимущественно основана на проведении реваскуляризации. В значительной степени это связано с выполнением коронарного шунтирования (КШ). Было показано, что своевременно проведенная

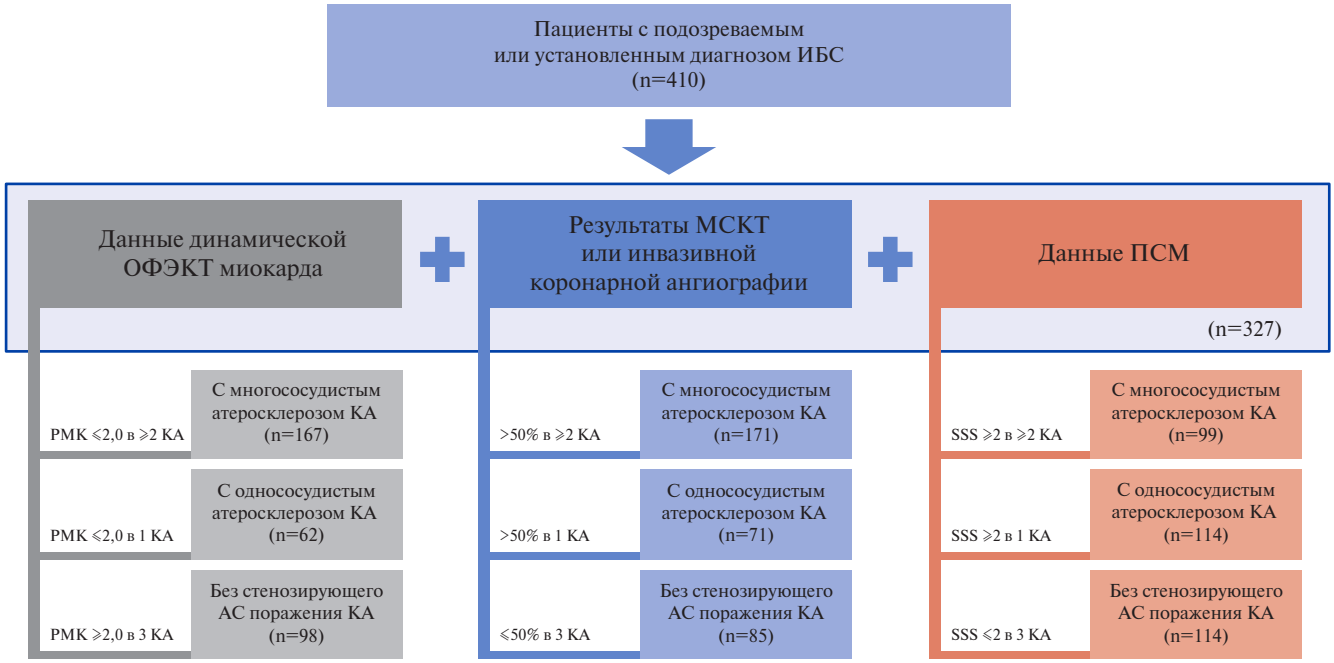


Рис. 1. Дизайн исследования.

Сокращения: АС — атеросклероз, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КА — коронарные артерии, МСКТ-КАГ — мультиспиральная компьютерная томография коронарная ангиография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, РМК — резерв миокардиального кровотока, SSS — summed stress score.

полноценная реваскуляризация миокарда у пациентов с многососудистым поражением КА приводит к улучшению функционального статуса, более высоким показателям выживаемости и лучшим исходам по сравнению с больными ИБС, у которых было выполнено частичное вмешательство [2]. В то же время существует когорта пациентов с многососудистым атеросклерозом, когда данный вид вмешательства не приводит к улучшению их клинического состояния и прогноза. Так, результаты проведенного метаанализа [3] свидетельствуют, что частота несостоятельности шунтов к 10 годам после реваскуляризации достигает 28% случаев. В последние годы патофизиологическим изменениям на уровне микрососудистого русла при различных формах ИБС придают важное значение [4]. По наблюдениям J. M. Muller-Delp [5], у целого ряда пациентов увеличение кровотока по стенозированным эпикардиальным артериям после проведения КШ или стентирования возможно только при условии адекватной дилатации артериол и увеличении объемно-емкостных характеристик микрососудистого русла. Таким образом, в дополнение к анатомической картине поражения коронарного русла, нарушение кровоснабжения на уровне микроциркуляции позволяет более полноценно оценить тяжесть атеросклеротических изменений сосудов сердца и может выступать в качестве дополнительного критерия отбора пациентов для выбора хирургической тактики лечения пациентов с многососудистой формой ИБС.

Одной из визуализирующих методик, позволяющих оценить состояние микроциркуляции коронарного русла, является динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Метод достаточно хорошо валидирован относительно анатомических и функциональных "золотых" стандартов — позитронной эмиссионной томографии [6, 7] и фракционного коронарного резерва [7, 8]. Однако исследования, посвященные возможностям динамической ОФЭКТ у пациентов с многососудистым поражением КА, единичны [9, 10]. При этом сравнительного анализа динамической ОФЭКТ и перфузионной сцинтиграфии миокарда (ПСМ) в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения КА, до настоящего времени не проводилось.

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи распространенности коронарного атеросклероза и тяжести ишемии в аспекте согласованности показателей динамической ОФЭКТ и ПСМ с данными коронарной ангиографии у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением коронарного русла.

Материал и методы

Пациенты и дизайн исследования

В данное ретроспективное обсервационное исследование были включены пациенты обоего пола, госпитализированные в плановом порядке с 2019 по 2023гг. У всех пациентов по данным инвазивной или

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

	В целом (n=327)	Необструктивное поражение (n=85)	Односсудистое поражение (n=71)	Многососудистое поражение (n=171)	Уровень значимости, P
Пол м/ж, %/абс.	70,6/29,4	49,4/50,6	71,8/28,2	80,7/19,3	<0,001
Возраст, лет	61 (55; 67)	60 (52; 66)	61 (53; 68)	62,5 (58; 68)	0,004
ИМТ	28,6 (26; 32)	29,6 (26,8; 33,8)	28,7 (26; 31,2)	28,0 (25,7; 31,2)	0,1
САД, мм рт.ст.	120 (80; 130)	129,5 (120; 130)	125 (120; 135)	130 (120; 140)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 80)	80 (77; 80)	80 (70; 85)	80 (70; 80)	0,001
ИБС, %/абс.					0,063
0	2,1/7	8,2/7	0/0	0/0	1vs2: 0,01 1vs3: 0,0001
1	35,8/117	16,5/14	70,4/50	31,0/53	1vs2: <0,001 1vs3: 0,01 2vs3: <0,001
2	37/121	54,1/46	19,7/14	35,7/61	1vs2: <0,001 1vs3: 0,005 2vs3: 0,01
3	25,1/82	21,2/18	9,9/7	33,3/57	1vs2: 0,055 1vs3: 0,04 2vs3: 0,002
ГБ, %/абс.	81,4/266	32,9/28	94,4/67	100/171	0,001
СД, %/абс.	27,3/89	27/23	16,9/12	31,5/54	0,029
Дислипидемия, %/абс.	76,8/251	45,9/39	71,8/51	94,2/161	0,001
ОНМК, %/абс.	3,1/10	0/0	8,5/6	2,3/4	0,429
ПИКС, %/абс.	34,6/113	8,2/7	31,0/22	49,1/84	0,056
ХСН (NYHA), %/абс.					0,016
0	18	14,1/12	4,2/3	1,7/3	1vs2: 0,04 1vs3: 0,001 2vs3: 0,26
1	73	20/17	32,3/23	19,3/33	1vs2: 0,08 1vs3: 0,89 2vs3: 0,03
2	185	45,9/39	63,5/45	59,1/101	1vs2: 0,03 1vs3: 0,05 2vs3: 0,5
3	51	20/17	0/0	19,9/34	1vs2: 0,001 1vs3: 0,98 2vs3: 0,001

Сокращения: ГБ — гипертоническая болезнь, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОНМК — острое нарушение мозгового кровоснабжения, ПИСК — постинфарктный кардиосклероз, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

мультиспиральной компьютерной томографии коронарной ангиографии (МСКТ-КАГ) было диагностировано многососудистое поражение КА. К критериям включения относили: 1) возраст от 18 до 70 лет; 2) стабильное течение ИБС; 3) наличие сужения >50% в двух и более эпикардиальных коронарных сосудах; 4) наличие показаний к КШ. К критериям исключения относили: 1) наличие острых сосудистых состояний в течение 6 мес. до текущей госпитализации; 2) ранее проведенное КШ; 3) наличие тяжелых форм нарушения ритма сердца, клапанных пороков; 4) наличие противопоказаний к проведению диагностических исследований; 5) тяжелая сопутствующая патология; 6) отказ пациента от участия в исследовании.

В качестве группы сравнения выступали пациенты с изолированным односсудистым стенозирующим (сужение >50%) атеросклеротическим поражением КА, а также пациенты без выявленной кардиологической патологии, у которых отсутствие обструктивного атеросклеротического поражения было установлено по данным МСКТ-КАГ.

Все пациенты, участвующие в исследовании, подписали информированное согласие. Исследование было одобрено этическим комитетом учреждения, в котором проводилось исследование, и соответствовало Хельсинкской декларации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Из базы данных, включающей ~410 больных с по-

Таблица 2

Ангиографическая характеристика пациентов

1		Необструктивное поражение (n=85)	Односсудистое поражение (n=71)	Многососудистое поражение (n=171)	Уровень значимости, P
		2	3		
ПНА	Частота поражения, %/абс.	63,5/54	88,7/63	97,1/166	1vs2: 0,0004 1vs3: <0,000001 2vs3: 0,02
	>50%, %/абс.	0/0	76,1/54	93,6/160	2vs3: 0,0003
	Медианное значение стеноза	22,0 (0,0; 35,0)	55,0 (50,0; 70,0)	75,0 (70,0; 85,0)	<0,001
ОА	Частота поражения, %/абс.	27,1/23	35,2/25	90,6/155	1vs2: 0,29 1vs3: <0,000001 2vs3: <0,000001
	>50%, %/абс.	0/0	9,9/7	84,8/145	2vs3: <0,000001
	Медианное значение стеноза	0,0 (0,0; 10,0)	0,0 (0,0; 30,0)	75,0 (60,0; 80,0)	<0,001
ПКА	Частота поражения, %/абс.	29,4/25	38,0/27	88,9/152	1vs2: 0,31 1vs3: <0,000001 2vs3: <0,000001
	>50%, %/абс.	0/0	14,1/10	81,3/139	2vs3: <0,000001
	Медианное значение стеноза	0,0 (0,0; 15,0)	0,0 (0,0; 30,0)	75,0 (50,0; 100,0)	<0,001

Сокращения: ОА — огибающая артерия, ПКА — правая коронарная артерия, ПНА — передняя нисходящая артерия.

Таблица 3

Данные эхокардиографического исследования

	В целом (n=327)	Необструктивное поражение (n=85)	Односсудистое поражение (n=71)	Многососудистое поражение (n=171)	Уровень значимости, P
ФВ, %	64,0 (60,0; 66,0)	65,0 (64,0; 68,0)	65,0 (64,0; 66,0)	62,0 (53,0; 66,0)	<0,0001
КДО, мл	107,0 (93,0; 122,0)	107,0 (94,5; 118,5)	107,0 (93,0; 119,0)	109,0 (94,0; 126,0)	0,3
КСО, мл	38,0 (33,0; 47,5)	37,0 (32,0; 44,0)	37,0 (34,0; 43,0)	40,0 (35,0; 55,0)	0,0
КДИ, мл/м^2	53,9 (48,0; 59,7)	51,2 (47,1; 56,0)	53,3 (49,1; 57,6)	56,1 (48,4; 62,5)	0,2
КСИ, мл/м^2	19,2 (16,9; 21,9)	17,3 (15,1; 19,8)	18,7 (17,4; 19,8)	20,0 (17,2; 25,8)	0,008
ММ ЛЖ, г	177,0 (157,0; 211,0)	173,5 (144,0; 222,0)	181,0 (166,0; 188,0)	178,0 (159,0; 214,5)	0,9
Индекс ММ ЛЖ, г/м^2	91,0 (84,0; 109,0)	88,0 (79,0; 125,0)	87,0 (84,0; 92,0)	93,0 (85,5; 110,0)	0,06
Размер ЛП, мм	40,0 (38,0; 43,0)	40,0 (37,0; 43,0)	40,0 (38,0; 43,0)	40,0 (37,0; 44,0)	0,7
Пик Е, см/с	70,0 (56,0; 84,0)	72,0 (62,0; 76,0)	74,0 (63,0; 90,0)	70,0 (53,0; 85,0)	0,6
Пик А, см/с	75,5 (64,0; 87,0)	73,0 (62,0; 90,0)	74,5 (64,5; 85,0)	77,0 (66,0; 85,0)	0,24
e', см/с	0,8 (0,7; 1,2)	0,9 (0,8; 1,2)	0,9 (0,8; 1,4)	0,8 (0,7; 1,1)	0,20
E/e'	8,0 (7,0; 10,0)	8,0 (6,0; 11,5)	8,0 (7,0; 10,0)	8,2 (7,0; 9,7)	0,87

Сокращения: КДИ — конечно-диастолический индекс, КДО — конечно-диастолический объем, КСИ — конечно-систолический индекс, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММ — масса миокарда, ФВ — фракция выброса.

дозреваемым или установленным диагнозом ИБС, которым ранее выполнялась динамическая ОФЭКТ миокарда, ПСМ и инвазивная или МСКТ-КАГ, на основании данных о распространенности атеросклеротического поражения КА были отобраны пациенты: 1) с многососудистым поражением КА (n=171), 2) с односсудистым поражением (n=71) и 3) без стенозирующего атеросклеротического поражения КА (n=85). В дальнейшем, на основании данных ПСМ, исследуемую популяцию больных ИБС (n=327) разделили на подгруппы в зависимости от распространенности дефектов перфузии. При этом пациент был отнесен в группу с многососудистым поражением, если в двух или более сосудистых бассейнах дефект перфузии в условиях функционального нагрузочного теста был ⩾2 баллов; с изолированным односсудистым атеросклерозом при дефекте перфузии ⩾2 баллов в одном сосудистом регионе, при дефектах перфузии <2 баллов говорили о нестенозирующем атеросклеротическом поражении коронарного русла. Величины миокардиального кровотока (МК) и резерв МК (РМК) оценивали с помощью динамической ОФЭКТ миокарда. Также исследуемая выборка была реклассифицирована на основании результатов динамической ОФЭКТ миокарда с использованием регионарных значений РМК ⩽2,0. Если сниженное значение РМК наблюдалось в двух и более сосудистых регионах, пациент относился к группе много-

Таблица 4

Данные сцинтиграфических исследований

	В целом (n=327)	Необструктивное поражение (n=85)	Односсудистое поражение (n=71)	Многососудистое поражение (n=171)	Уровень значимости, P
		1	2	3	
Динамическая ОФЭКТ миокарда					
МК (нагрузка), мл/мин/г	1,24 (0,83; 1,64)	1,46 (1,08; 1,88)	1,48 (0,93; 1,89)	1,07 (0,69; 1,49)	K-W: 0,00001 1vs2: 0,49 1vs3: 0,00001 2vs3: 0,002
МК (покой), мл/мин/г	0,62 (0,43; 0,86)	0,64 (0,46; 0,93)	0,58 (0,4; 0,79)	0,60 (0,43; 0,83)	K-W: 0,48
Относ. РМК	1,88 (1,33; 2,58)	2,28 (1,52; 2,93)	2,36 (1,58; 3,07)	1,64 (1,16; 2,33)	K-W: 0,00001 1vs2: 0,72 1vs3: 0,0002 2vs3: 0,0003
Абс. РМК, мл/мин/г	0,55 (0,21; 0,94)	0,72 (0,37; 1,30)	0,76 (0,36; 1,13)	0,37 (0,12; 0,81)	K-W: 0,00001 1vs2: 0,97 1vs3: <0,00001 2vs3: 0,0001
Перфузионная сцинтиграфия миокарда					
SSS, балл	4,0 (2,0; 7,0)	2,0 (0,0; 4,0)	5,0 (2,0; 7,0)	5,0 (3,0; 9,0)	K-W: 0,00001 1vs2: <0,00001 1vs3: <0,00001 2vs3: 0,25
SRS, балл	1,0 (0,0; 3,0)	0,0 (0,0; 1,0)	3,0 (0,0; 5,0)	2,0 (0,0; 4,0)	K-W: 0,00001 1vs2: <0,00001 1vs3: <0,00001 2vs3: 0,63
SDS, балл	2,0 (0,0; 5,0)	2,0 (0,0; 3,0)	3,0 (1,0; 6,0)	2,0 (0,0; 5,0)	K-W: 0,00001 1vs2: 0,03 1vs3: <0,00001 2vs3: 0,17
TID	1,07 (0,98; 1,15)	1,05 (0,98; 1,14)	1,07 (0,95;1,12)	1,08 (0,98; 1,18)	K-W: 0,96

Сокращения: МК — миокардиальный кровоток, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, SDS — summed difference score, SSS — summed stress score, SRS — summed rest score, TID — Transient Ischemic Dilation, K-W — Kruskal-Wallis.

сосудистого поражения; только в одном сосудистом регионе — односсудистый атеросклероз КА, при наличии значений РМК >2,0 во всех бассейнах кровоснабжения КА — необструктивное поражение коронарных сосудов.

Инвазивная и МСКТ-КАГ

Инвазивная коронарная ангиография проводилась по стандартному протоколу с использованием аппарата Axiom Artis Interventional Lab (Siemens, Германия).

МСКТ-КАГ проводилась на диагностических 64-срезовых КТ-системах GE Discovery NM/CT 570c и GE Revolution One по стандартизованному протоколу исследования.

Динамическая ОФЭКТ миокарда и ПСМ

Для проведения радионуклидных исследований был использован гибридный томограф GE Discovery NM/CT 570c. В качестве РФП был использован ^{99m}Tc-метокси-изобутил-изонитрил (Технетрил). В качестве стресс-агента был выбран аденозинтрифосфат в дозе 160 мкг/кг/мин. Протокол проведения исследования был подробно описан в предыдущих работах [9, 10].

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов выполнена в программах STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc, США), MedCalc version 17.4 (MedCalc Software, Бельгия), Jamovi 2.2.5. Для проверки нормальности выборочных значений количественных показателей использовался критерий Шапиро-Уилка (распределение считается нормальным при p>0,05). При статистическом описании количественных показателей использовалось среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD) для выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, и медиана (Me) и межквартильный интервал (Q25%; Q75%) для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения. Качественные данные описывались абсолютными и относительными частотами (n%/n). Статистическая значимость различий количественных признаков в двух независимых группах оценивалась с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Количественная

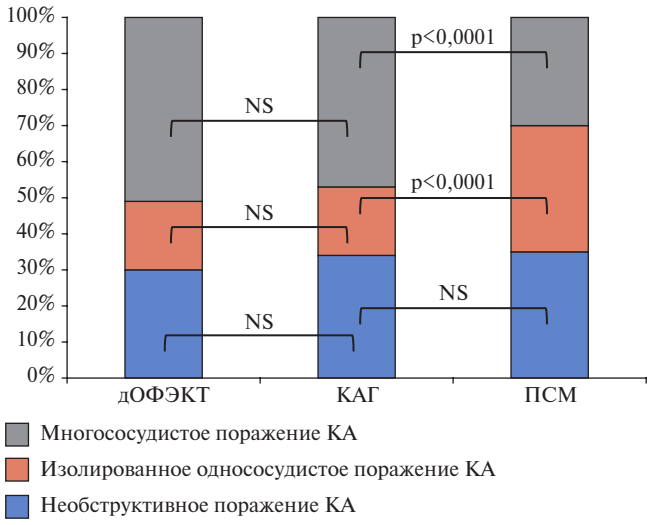
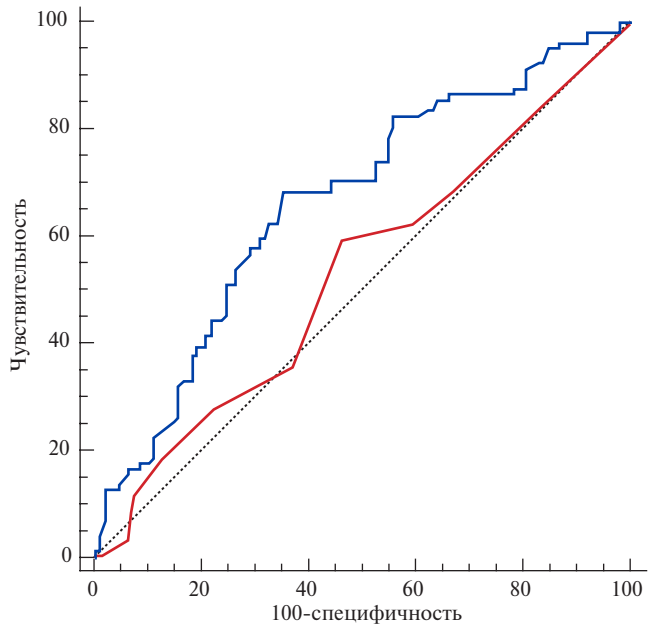


Рис. 2. Сравнительный анализ реклассифицированных подгрупп по данным ПСМ и динамической ОФЭКТ с результатами коронарографического исследования.

Сокращения: дОФЭКТ — динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография, КА — коронарная артерия, КАГ — коронарная ангиография, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда, NS — non-significant (незначимо).



	AUC	Se	Sp	P	Сравнение AUC, p
Глобальный РМК	0,665	68,4	63,0	<0,0001	0,01
SSS	0,543	59,6	54,5	0,41	

Рис. 3. ROC-анализ.

Примечание: согласно проведенному ROC-анализу, стресс-индуцированный дефект перфузии, полученный с помощью ПСМ, продемонстрировал непригодность данного метода для идентификации многососудистого поражения КА (p=0,41). При этом оценка глобального резерва кровотока по данным динамической ОФЭКТ позволяет идентифицировать трехсосудистый ангиографически значимый атеросклероз (p<0,0001) с чувствительностью 68,4% и специфичностью 63%.

Сокращения: КА — коронарная артерия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, РМК — резерв миокардиального кровотока, SSS — summed stress score.

оценка реклассификации проводилась путем определения Net Reclassification index (NRI). Все статистические решения будут считаться значимыми при уровне значимости p⩽0,05.

Результаты

При анализе основных клинических параметров (табл. 1) было выявлено, что медианное значение возраста в целом по исследуемой выборке составило 61 год. При этом отмечалось увеличение возраста пациентов в зависимости от распространенности стенозирующего атеросклеротического поражения. Мужской пол превалировал в группах пациентов с наличием стенозирующего атеросклеротического поражения КА. Частота встречаемости гипертонической болезни также увеличивалась в зависимости от выраженности атеросклероза КА, при этом количество пациентов с сахарным диабетом было ниже в группе с изолированным односсудистым поражением КА. Наличие постинфарктного кардиосклероза чаще наблюдалось у пациентов с атеросклеротическим поражением КА, однако данное различие оказалось статистически незначимым.

Анализ данных коронарной ангиографии (табл. 2) демонстрирует более частое поражение передней нисходящей артерии по сравнению с остальным бассейнами. Стенозирующий атеросклероз также чаще касался данного сосудистого бассейна. При этом медианные значения стеноза в группе с многососудистым поражением не различались в трех основных артериях и составили 75,0%.

Анализ эхокардиографических данных (табл. 3) выявил наличие значимых различий между группами по фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) за счет более низкого значения данного показателя в группе пациентов с многососудистым поражением коронарного русла. Однако величина ФВ оставалась в пределах нормальных значений во всех исследуемых группах.

По данным динамической ОФЭКТ (табл. 4) МК на фоне функционального покоя в исследуемых группах не различался. Достоверные различия были получены по показателям стресс-индуцированного МК, абсолютного и относительного РМК. При этом самые низкие значения были выявлены у пациентов с многососудистым поражением КА. Также необходимо отметить отсутствие различий по данным показателям между пациентами с необструктивным

Таблица 5

Частота встречаемости многососудистого поражения КА по данными КАГ, ПСМ и динамической ОФЭКТ

	Динамическая ОФЭКТ	Инвазивная КАГ	ПСМ	Уровень значимости, P
	1	2	3	
Необструктивное поражение	29,9/98	26,0/85	34,9/114	1vs2: 0,264 2vs3: 0,79
Односсудистое поражение	19/62	21,7/71	34,9/114	1vs2: 1 2vs3: 0,00001
Многососудистое поражение	51,1/167	52,3/171	30,2/99	1vs2: 0,297 2vs3: 0,00004

Сокращения: КАГ — коронарная ангиография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПСМ — перфузионная сцинтиграфия миокарда.

и изолированным односсудистым поражением КА. Стандартные показатели ПСМ (табл. 4) статистически значимо отличались в исследуемых группах: дефект перфузии в условиях покоя и на фоне фармакологического стресс-теста, а также их разница были меньше у больных ИБС без стенозирующего атеросклеротического поражения. С другой стороны, между группами пациентов с изолированным односсудистым поражением и многососудистым атеросклерозом значимых различий по данным ПСМ не было выявлено.

Сравнительный анализ реклассифицированных подгрупп по данным ПСМ и динамической ОФЭКТ с результатами коронарографического исследования (рис. 2, 3) показал, что стандартные показатели ПСМ недооценивают тяжесть распространенности атеросклеротического поражения КА: пациенты с многососудистым поражением КА составили 52,3% по данным КАГ, 51,1% — на основе результатов динамической ОФЭКТ и 30,2% — ПСМ (табл. 5). Также анализ Net Reclassification показал, что РМК, оцененный с помощью динамической ОФЭКТ, позволяет правильно реклассифицировать существенную часть пациентов с ИБС в сравнении с ПСМ (NRI=0,31, p=0,001).

Обсуждение

Оценка распространенности и тяжести ишемических изменений у пациентов с многососудистым поражением КА является актуальной и значимой проблемой современной кардиологии. Существующие методы неинвазивной оценки, такие как позитронная эмиссионная томография, недоступны для широкого клинического применения, или как ПСМ могут быть малоинформативными для данной категории пациентов. Динамическая ОФЭКТ может стать доступным и диагностически информативным инструментом оценки коронарной недостаточности и возникшей вследствие этого ишемии миокарда у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением венечного русла сердца.

В проведенном исследовании впервые было показано, что динамическая ОФЭКТ является валидным методом, позволяющим достоверно выявить стенозирующее многососудистое атеросклеротическое поражение КА, и адекватно отражает тяжесть ишемических изменений по сравнению с классическими индексами ПСМ у данной категории больных ИБС.

Клинические показатели в оценке тяжести и распространенности атеросклеротического поражения КА

Прежде чем проанализировать результаты проведенной работы в аспекте исследуемых инструментальных методов оценки тяжести и распространенности поражения КА, необходимо обратить внимание на часть проанализированных клинических показателей.

Такие хорошо изученные факторы, усугубляющие течение ИБС, как возраст, пол, распространенность гипертонической болезни, сахарного диабета и дислипидемии, изменялись в зависимости от распространенности атеросклеротического процесса. Тогда как индекс массы тела — один из наиболее важных факторов риска развития атеросклеротических изменений сердечно-сосудистой системы, в исследуемых группах не отличался. Более того, имела место тенденция к более высоким значениям индекса массы тела в подгруппе с необструктивным поражением. С другой стороны, распространенность дислипидемии увеличивалась в зависимости от тяжести атеросклеротического поражения и у пациентов с многососудистым атеросклерозом наблюдалась в 94% случаев. Это указывает на отсутствие прямой взаимосвязи между ожирением, нарушением липидного обмена и распространенностью атеросклеротического процесса, что на сегодняшний день активно обсуждается в научном сообществе [11].

Обращает на себя внимание то, что основные шкалы, использующиеся для стратификации кардиологических больных [12, 13]: функциональный класс (ФК) стенокардии напряжения по канадской классификации и сердечной недостаточности по NYHA не в полной мере соответствовали тяжести и распространенности атеросклеротического поражения КА. По тяжести стенокардии напряжения пациенты, имеющие необструктивное поражение, были сравнимы с группой больных ИБС и трехсосудистым

стенозирующим атеросклерозом — в относительном выражении суммарно стенокардия напряжения ФК 2 и ФК 3 составили 75,3% и 69%, соответственно. При этом стенокардия напряжения ФК 1-3 с равной частотой встречались у пациентов с трехсосудистым поражением. По ФК сердечной недостаточности большинство пациентов как с необструктивным, так и изолированным однососудистым или многососудистым поражением КА клинически имели сходное функциональное состояние, которое слабо соответствовало существующим изменениям коронарного кровоснабжения. Подобные результаты были получены в ряде работ других авторов [13]. Такое несоответствие клинических симптомов с тяжестью и распространенностью атеросклеротических изменений КА порождает неопределенность в стратификации больных ИБС и может вести к выбору неправильной тактики лечения. Инструментальные методы исследования призваны уточнить функциональное состояние пациента.

Инструментальные показатели в оценке тяжести и распространенности атеросклеротического поражения КА

Анализ функционального состояния ЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии выявил наличие статистически значимых различий между группами по ФВ и конечно-систолическому индексу ЛЖ, однако эти показатели варьировались в пределах нормальных значений. Таким образом, данных за наличие нарушения диастолической и систолической функции ЛЖ как у пациентов с необструктивным, так и изолированным однососудистым и многососудистым атеросклеротическим поражением КА, не было выявлено. Это позволяет сделать вывод об отсутствии строгой взаимосвязи между распространенностью атеросклеротических изменений и данными эхокардиографического исследования, выполненными в условиях функционального покоя.

Согласно полученным результатам, ПСМ недооценивает объем ишемических изменений у пациентов с многососудистой формой атеросклероза, что, в свою очередь, связано с хорошо известным феноменом "сбалансированной ишемии" [14]. При этом классические полуколичественные сцинтиграфические индексы: summed stress score (SSS), summed rest score (SRS) и summed difference score (SDS), позволяют идентифицировать наличие стенозирующего (>50%) атеросклеротического поражения КА, но являются малоинформативными в оценке распространенности этих изменений в сосудах сердца. Обращает на себя внимание достаточно незначительная разница в значениях как SSS, так и SDS у пациентов со однососудистым стенозирующим и необструктивным атеросклеротическим поражением КА. Такие небольшие по размеру дефекты перфузии в группе с однососудистым поражением могут быть обусловлены как отсутствием крупных областей нарушения кровоснабжения миокарда, так и наличием субэндокардиальных зон ишемии, в выявлении которых ПСМ может быть малоинформативна. Другим показателем, который можно оценить по данными ЭКГ-синхронизированной ПСМ, является индекс транзиторной ишемической дилатации или TID (Transient Ischemic Dilation). Существует ряд исследований, показывающих высокую информативность этого показателя в выявлении ишемии у пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением КА [15]. При этом пограничное значение нормы варьирует от 1,12 до 1,21. Однако в проведенном исследовании величина TID не отличалась между подгруппами пациентов с ИБС. Более того, оставалась в пределах нормальных значений и у пациентов с многососудистым поражением КА. Это можно объяснить отсутствием стресс-индуцированной систолической дисфункции у пациентов, вошедших в данное исследование, т.к. увеличение TID основано на увеличении объема полости ЛЖ на фоне нагрузочной пробы ввиду срыва компенсаторных механизмов кровоснабжения сердца. Это также может служить подтверждением изменения когорты пациентов с ИБС в сторону менее симптомных и более сохранных больных.

Динамическая ОФЭКТ позволила идентифицировать пациентов с многососудистым атеросклеротическим поражением КА ввиду снижения РМК. В свою очередь, это свидетельствует о функциональной значимости выявленного мультисосудистого атеросклероза венечных сосудов, даже при отсутствии дефектов перфузии по данным ПСМ [9]. Таким образом, динамическую ОФЭКТ можно использовать в качестве метода, позволяющего адекватно оценивать тяжесть ишемических изменений при распространенном атеросклеротическом поражении КА. С другой стороны, обращает на себя внимание отсутствие различий между группами больных ИБС с изолированным однососудистым и необструктивным атеросклерозом КА. Это связано с тем, что изолированное поражение одного эпикардиального сосуда и наличие возможной реактивной гиперемии интактного коронарного русла в рамках компенсаторных механизмов [10] не приводит к снижению величины глобального РМК. Использование анализа региональных показателей РМК, который отражает состояние микроциркуляции в отдельно взятом бассейне КА, позволяет выявить наличие нарушений и правильно оценить гемодинамическую значимость стеноза сосуда. Использование анализа региональных показателей РМК, который отражает состояние микроциркуляции в отдельно взятом бассейне КА и позволяет правильно оценить гемодинамическую значимость стеноза сосуда, является более предпочтительным у больных ИБС и изолированным однососудистым поражением КА [8, 10].

Ограничения исследования. Наиболее важным ограничением настоящего исследования является отсутствие верификации гемодинамической значимости стеноза с помощью мгновенного резерва кровотока или фракционного резерва кровотока, что является технически сложным в группе пациентов с многососудистым поражением, а также связано со значительной экономической составляющей. Однако, несмотря на данное обстоятельство, в работе были получены новые статистически верифицированные результаты.

Заключение

Динамическая ОФЭКТ миокарда является адекватным инструментом для оценки объема ишемии у пациентов с распространенным атеросклеротическим поражением КА, а глобальный РМК может быть рассмотрен в качестве одного из критериев отбора для проведения реваскуляризации миокарда. При этом комплексная оценка результатов ПСМ и динамической ОФЭКТ является более предпочтительной. Однако необходимо рассмотреть снижение пограничных значений полуколичественного анализа состояния перфузии (ПСМ) ввиду генерализованного снижения тяжести пациентов с ИБС и выявления этого заболевания на более раннем этапе. Результаты, полученные в данном исследовании, требуют дальнейшего изучения.

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

Литература/References

1. Arutyunov AG, Batluk TI, Bashkinov RA, et al. Multifocal atherosclerosis: focus on the prevention of ischemic events. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4808. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Батлук Т.И., Башкинов Р.А. и др. Мультифокальный атеросклероз: фокус на профилактике развития ишемических событий. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4808. doi:10.15829/1560-4071-2021-4808.
2. Bocharov AV, Popov LV. Comparison of strategies for myocardial revascularization in patients with coronary heart disease and multivessel coronary artery disease. Journal of Clinical Practice. 2020;10(4):30-5. (In Russ.) Бочаров А.В., Попов Л.В. Сравнение стратегий реваскуляризации миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца и многососудистым поражением венечных артерий. Клиническая практика. 2019;10(4):30-5. doi:10.17816/clinpract12631.
3. Thuijs DJFM, Bekker MWA, Taggart DP, et al. Improving coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis on the impact of adopting transit-time flow measurement. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;56(4):654-63. doi:10.1093/ejcts/ezz075.
4. Obedinskiy AA, Obedinskaya NR, Nikitin NA, et al. Multivessel coronary bed lesion in patients with stable coronary artery disease: Current state of the problem and gap in evidence. Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2022;37(2):28-34. (In Russ.) Обединский А.А., Обединская Н.Р., Никитин Н.А. и др. Многососудистое поражение коронарного русла у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: актуальное состояние проблемы и пробелы в доказательности. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2022;37(2):28-34. doi:10.29001/2073-8552-2022-37-2-28-34.
5. Muller-Delp JM. The coronary microcirculation in health and disease. ISRN Physiology. 2013:238979, 2013. doi:10.1155/2013/238979.
6. Acampa W, Zampella E, Assante R, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with 82Rubidium PET imaging. J Nucl Cardiol. 2021;28(6):2827-39. doi:10.1007/s12350-020-02129-w.
7. Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(7):1079-90. doi:10.1007/s00259-018-3958-7.
8. 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.
9. Zavadovsky KV, Mochula AV, Maltseva AN, et al. The diagnostic value of SPECT CZT quantitative myocardial blood flow in high-risk patients. J Nucl Cardiol. 2022;29(3):1051-63. doi:10.1007/s12350-020-02395-8.
10. Zavadovsky KV, Mochula AV, Vrublevsky AV, et al. Role of stress in dynamic single-photon emission computed tomography with myocardial perfusion reserve determination in assessing the severity of coronary artery stenosis. Russian Journal of Cardiology. 2019;(12):40-6. (In Russ.) Завадовский К.В., Мочула А.В., Врублевский А.В. и др. Роль нагрузочной динамической однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с определением резерва миокардиального кровотока в оценке значимости стенозов коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2019;(12):40-6. doi:10.15829/1560-4071-2019-12-40-46.
11. Sergienko VB, Ansheles AA, Sergienko IV, et al. Relationship of obesity, low-density lipoprotein cholesterol and myocardial perfusion in patients with risk factors and without atherosclerotic cardiovascular diseases. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2021;20(2):2734. (In Russ.) Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Сергиенко И.В. и др. Взаимосвязь ожирения, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и перфузии миокарда у пациентов с факторами риска без сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(2):2734. doi:10.15829/1728-8800-2021-2734.
12. Stamp KD, Prasun MA, McCoy TP, et al. Providers' accuracy in decision-making with assessing NYHA functional class of patients with heart failure after use of a classification guide. Heart Lung. 2022;54:85-94. doi:10.1016/j.hrtlng.2022.03.017.
13. Huo X, Pu B, Wang W, et al. New York Heart Association Class and Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Acute Heart Failure. JAMA Netw Open. 2023;6(10):e2339458. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.39458.
14. Verberne HJ, Acampa W, Anagnostopoulos C, et al. EANM procedural guidelines for radionuclide myocardial perfusion imaging with SPECT and SPECT/CT: 2015 revision. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42(12):1929-40. doi:10.1007/s00259-015-3139-x.
15. Saushkin VV, Mishkina AI, Shipilin VV, et al. The value of radionuclide assessment of mechanical dyssynchrony in patients with cardiac diseases. REJR. 2019;9(1):186-202. (In Russ.) Саушкин В.В., Мишкина А.И., Шипулин В.В. и др. Значение радионуклидной оценки механической диссинхронии сердца в обследовании пациентов кардиологического профиля. REJR. 2019;9(1):186-202. doi:10.21569/2222-7415-2019-9-1-186-202.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6064
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6064
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда, по данным двух российских регистров (ЛИС-3 и РИМИС)

Марцевич С.Ю.[1], Загребельный А.В.[1,4], Золотарева Н.П.[2], Гинзбург М.Л.[3], Кузьмина И.М.[4], Афонина О.С.[1,4], Сичинава Д.П.[5], Драпкина О.М.[1]

Цель. Сопоставить результаты отдаленной выживаемости больных, перенесших первичный и повторный и инфаркт миокарда (ИМ), в регистрах ЛИС-3 и РИМИС.

Материал и методы. В ретро-проспективный регистр РИМИС были включены больные с острым трансмуральным ИМ, поступавшие в 2017г в отделение неотложной кардиологии одного из сосудистых центров г. Москвы. Всего было включено 214 пациентов, 23 человека умерли в стационаре, в проспективную часть регистра был включен 191 человек. Отдаленный жизненный статус оценивался в среднем через 6 лет после выписки из стационара и был определен у 178 пациентов, отклик составил 93,19%. В проспективный регистр ЛИС-3 включались все больные, поступавшие в Люберецкую областную больницу с диагнозом "острый коронарный синдром", из которых были отобраны 78 пациентов, выписанных после подтвержденного ИМ за первые 9 мес. 2014г, и 164 пациента, выписанных после подтвержденного ИМ за первые 9 мес. 2018г. Всего включено 242 пациента. Отдаленный жизненный статус был определен у 207 (отклик 85,5%). Медиана наблюдения составила 872 дня. Сравнительный анализ когорт больных регистров РИМИС и ЛИС-3 не выявил достоверных различий по основным демографическим, анамнестическим и клиническим показателям. Частота применения чрескожного коронарного вмешательства в острой стадии ИМ была выше в регистре РИМИС, чем в регистре ЛИС-3 (96,9 и 62,3%, соответственно).

Результаты. За период наблюдения в регистре РИМИС умерло 31,4% больных, в регистре ЛИС-3 — 20,8% больных. Кривые Каплана-Мейера не выявили достоверных различий в выживаемости больных в обоих регистрах. При этом в обоих регистрах отдаленная выживаемость больных, перенесших повторный ИМ, была существенно хуже, чем у больных, перенесших первичный ИМ.

Заключение. Больные, перенесшие острый ИМ, несмотря на современное лечение в острой стадии болезни, имеют высокий остаточный риск смерти. Это в особенности касается больных, перенесших повторный ИМ.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, повторный инфаркт миокарда, регистры, отдаленная выживаемость.

Отношения и деятельность: нет.

[1]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва; [2]ООО "Скандинавский Центр Здоровья", Москва; [3]Люберецкая областная больница, Люберцы; [4]ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, Москва; [5]ГБУЗ Городская поликлиника № 9 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия.

Марцевич С.Ю. — д.м.н., профессор, г.н.с., руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Загребельный А.В. — к.м.н., с.н.с. отдела профилактической фармакотерапии; врач кардиолог отделения неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-1493-4544, Золотарева Н.П. — к.м.н., врач-кардиолог, ORCID: 0000-0003-3059-2345, Гинзбург М.Л. — д.м.н., зав. кардиологическим отделением для лечения больных с острым коронарным синдромом, руководитель регионального сосудистого центра, ORCID: 0000-0001-7359-5015, Кузьмина И.М. — к.м.н., зав. научным отделением неотложной кардиологии для больных инфарктом миокарда, ORCID: 0000-0001-9458-7305, Афонина О.С.* — аспирант при отделе профилактической фармакотерапии; врач функциональной диагностики отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-6635-9628, Сичинава Д.П. — к.м.н., зам. главного врача по клинико-экспертной работе, ORCID: 0000-0002-7399-5315, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик Российской академии наук, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
afonina-os@yandex.ru

ИМ — инфаркт миокарда, ЛИС-3 — Люберецкое Исследование Смертности — 3, РИМИС — регистр инфаркта миокарда сосудистого центра, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Рукопись получена 26.07.2024
Рецензия получена 10.09.2024
Принята к публикации 22.09.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Марцевич С.Ю., Загребельный А.В., Золотарева Н.П., Гинзбург М.Л., Кузьмина И.М., Афонина О.С., Сичинава Д.П., Драпкина О.М. Отдаленный прогноз жизни больных, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда, по данным двух российских регистров (ЛИС-3 и РИМИС). *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6064. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6064. EDN TQTOMM

Long-term prognosis of life of patients after primary and recurrent myocardial infarction: data from two Russian registries (LIS-3 and RIMIS)

Martsevich S.Yu.[1], Zagrebelny A.V.[1,4], Zolotareva N.P.[2], Ginzburg M.L.[3], Kuzmina I.M.[4], Afonina O.S.[1,4], Sichinava D.P.[5], Drapkina O.M.[1]

Aim. To compare the long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction (MI) in the LIS-3 and RIMIS registries.

Material and methods. The retrospective RIMIS registry included patients with acute transmural MI admitted to the emergency cardiology department of one of the Moscow vascular centers in 2017. A total of 214 patients were included, of which 23 people died in hospital and 191 people were included in the prospective registry part. Long-term vital status was assessed on average 6 years after discharge from hospital and was determined in 178 patients. The response rate was 93,19%. The prospective registry LIS-3 included all patients admitted to the Lyubertsy Regional Hospital with a diagnosis of acute coronary syndrome, of which 78 patients were discharged after confirmed MI in the first 9 months of 2014, and 164 patients were discharged after confirmed MI in the first 9 months of 2018. A total of 242 patients were included. Long-term vital status was determined in 207 patients. The response rate 85,5%. The median follow-up was 872 days. Comparative analysis of patient cohorts from the RIMIS and LIS-3 registries did not reveal any significant differences in the main demographic, anamnestic, and clinical parameters. The frequency of percutaneous coronary intervention in the acute stage of MI was higher in the RIMIS registry than in the LIS-3 registry (96,9 and 62,3%, respectively).

Results. During the follow-up period, 31,4% of patients died in the RIMIS registry, and 20,8% of patients in the LIS-3 registry. Kaplan-Meier curves did not reveal any

significant differences in patient survival in both registries. At the same time, in both registries, the long-term survival of patients after recurrent MI was significantly worse than that of patients who had a primary MI.

Conclusion. Patients who had an acute MI, despite modern treatment in the acute stage, have a high residual risk of death. This is especially true for patients who had a recurrent MI.

Keywords: acute myocardial infarction, recurrent myocardial infarction, registries, long-term survival.

Relationships and Activities: none.

[1]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [2]Scandinavian Health Center, Moscow; [3]Lyubertsy Regional Hospital, Lyubertsy; [4]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow; [5]City Polyclinic № 9, Moscow, Russia.

Martsevich S.Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Zagrebelny A.V. ORCID: 0000-0003-1493-4544, Zolotareva N.P. ORCID: 0000-0003-3059-2345, Ginzburg M.L. ORCID: 0000-0001-7359-5015, Kuzmina I.M. ORCID: 0000-0001-9458-7305, Afonina O.S.* ORCID: 0000-0002-6635-9628, Sichinava D.P. ORCID: 0000-0002-7399-5315, Drapkina O.M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
afonina-os@yandex.ru

Received: 26.07.2024 **Revision Received:** 10.09.2024 **Accepted:** 22.09.2024

For citation: Martsevich S.Yu., Zagrebelny A.V., Zolotareva N.P., Ginzburg M.L., Kuzmina I.M., Afonina O.S., Sichinava D.P., Drapkina O.M. Long-term prognosis of life of patients after primary and recurrent myocardial infarction: data from two Russian registries (LIS-3 and RIMIS). *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6064. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6064. EDN TQTOMM

Ключевые моменты

- Сопоставлены результаты отдаленной выживаемости больных, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда в российских регистрах ЛИС-3 и РИМИС.
- Отдаленный прогноз жизни больных, переносящих повторный инфаркт миокарда, в несколько раз хуже прогноза жизни больных, переносящих первичный инфаркт миокарда.
- Современные методы лечения острого инфаркта миокарда, в т.ч. чрескожное коронарное вмешательство, не решают проблему высокого остаточного риска смерти после перенесенного события, причем в наибольшей степени это касается больных с повторным инфарктом миокарда.
- Полученные результаты говорят о необходимости разработки мер адекватной вторичной профилактики после перенесенного первичного инфаркта миокарда.

Key messages

- The long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction in the Russian registries LIS-3 and RIMIS were compared.
- The long-term prognosis of patients after recurrent myocardial infarction is several times worse than the prognosis of patients after primary myocardial infarction.
- Current treatment methods of acute myocardial infarction, including percutaneous coronary intervention, do not solve the problem of high residual risk of death after the event, and this applies to the greatest extent to patients with recurrent myocardial infarction.
- The obtained results indicate the need to develop adequate secondary prevention measures after primary myocardial infarction.

Прогноз жизни больных с инфарктом миокарда (ИМ) значительно улучшился в последнее время в острой стадии болезни, когда стали активно использоваться методы реперфузионного лечения, в первую очередь, чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) [1]. Значительно меньше данных о том, как повлияла новая стратегия лечения ИМ в острой фазе на отдаленные исходы болезни. Данные самых последних лет, касающиеся этого вопроса, даже в зарубежной литературе немногочисленны, в отечественной литературе публикации об отдаленной выживаемости больных единичны и либо ограничиваются небольшим сроком наблюдения (1 год) [2], либо характеризуются недостаточным откликом больных, включенных в исследование [3].

Особенно актуальным представляется вопрос о том, изменился ли в последнее время отдаленный прогноз жизни больных, перенесших повторный ИМ. Ряд исследований последних десятилетий XXв убедительно продемонстрировали, что отдаленный прогноз жизни больных, переносящих повторный ИМ, в несколько раз хуже прогноза жизни больных, переносящих первичный ИМ [4-6].

В недавно опубликованных нами результатах отдаленного наблюдения за больными, перенесшими острый ИМ в 2017г, в одном из сосудистых центров г. Москвы (регистр РИМИС — Регистр Инфаркта Миокарда Сосудистого центра), было показано, что отдаленный прогноз жизни у больных, перенесших повторный ИМ, остается весьма тяжелым и значительно хуже отделенного прогноза жизни у больных, перенесших первичный ИМ [7]. В настоящей работе мы сопоставили результаты отдаленного наблюде-

ния больных, перенесших ИМ, включенных в регистр РИМИС, с результатами отдаленного наблюдения больных, включенных в другой российский регистр — ЛИС-3, уделив особое внимание прогнозу жизни больных, перенесших повторный ИМ.

Материал и методы

Протоколы обоих регистров и анамнестические, клинико-демографические характеристики больных подробно описаны в предыдущих публикациях [7-11]. Оба регистра проводились примерно в одно и то же время. Между ними, однако, имелись определенные различия. Регистр РИМИС был ретро-проспективным, в него включались только больные с острым трансмуральным ИМ (коды по МКБ I21.0-I21.3). В исследуемую когорту включались больные, поступавшие с 1 января по 31 декабря 2017г в отделение неотложной кардиологии одного из сосудистых центров г. Москвы и проживающие в г. Москве или Московской области. Других критериев исключения не было. Всего в регистр РИМИС в 2017г было включено 214 пациентов, 23 человека умерли в стационаре, в проспективную часть регистра был включен 191 человек. Отдаленный жизненный статус оценивался в среднем через 6 лет после выписки из стационара (в 2023г) и был определен у 178 пациентов, отклик составил 93,19%. Медиана наблюдения составила 1250 [931; 2184] дней.

В проспективный регистр ЛИС-3 (Люберецкое Исследование Смертности), проводимый в Люберецком районе Московской области (с 01.11.2013 по 01.03.2020), включались все больные, поступавшие в кардиологическое отделение Люберецкой районной больницы № 2 (в настоящее время Люберецкая областная больница) с направительным диагнозом "острый коронарный синдром". В данную часть исследования для выполнения поставленной задачи были отобраны пациенты, выписанные с подтвержденным диагнозом перенесенного острого ИМ любого типа. Была сформирована когорта из 78 пациентов, последовательно выписанных из стационара за первые 9 мес. 2014г, и 164 пациентов, последовательно выписанных из стационара за первые 9 мес. 2018г. Всего когорта больных из регистра ЛИС-3 включила 242 пациента, выписанных из стационара с подтвержденным перенесенным острым ИМ.

Из 242 пациентов, выписанных из стационара с подтвержденным ИМ, отдаленный жизненный статус был определен у 207 (отклик 85,5%). При сравнении основных демографических и клинических показателей больных с установленным и неустановленным жизненным статусом достоверных различий выявлено не было [11].

Сравнительный анализ больных регистра ЛИС-3, выписанных из стационара в 2014г и в 2018г по полу, возрасту, факторам риска, наличию заболеваний в анамнезе, а также отдаленному прогнозу жизни не выявил достоверных различий, поэтому в дальнейшем эти группы больных объединили. Определение жизненного статуса у этой когорты больных проводилось в 2020-2022гг. Медиана наблюдения составила 872 [754; 1476] дня.

В обеих сравниваемых когортах из регистров РИМИС и ЛИС-3 были выделены больные, перенесшие первичный и повторный ИМ. Под повторным ИМ понималось его научное определение, т.е. ИМ, возникший через 28 дней и более после перенесенного ранее ИМ. В каждой когорте больных из обоих регистров было проведено сравнение выживаемости больных с первичным и повторным ИМ с помощью кривых Каплана-Мейера.

Протоколы обоих регистров были одобрены Независимым этическим комитетом НМИЦ ТПМ Минздрава России. Все пациенты подписывали при поступлении в стационар согласие на обработку персональных данных, а также информированное согласие на проведение телефонного опроса в отдаленном периоде. Сведения о жизненном статусе в обоих регистрах собирались путем телефонного контакта с больными или их родственниками, а также с использованием системы ЕМИАС (Единая медицинская информационно-аналитическая система), статистической базы Московской области "Мегаклиника", применяемой для ведения учетно-отчетных процессов в г. Москве и Московской области, данных регистра о смерти населения Московской области, а также при изучении архива поликлиник, к которым были прикреплены больные.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM Corp., США). С помощью методов описательной статистики были представлены основные характеристики пациентов, включенных в группы исследования. Были определены абсолютные значения и процентные доли для качественных показателей, оценка нормальности распределения количественных показателей, средние значения и стандартные отклонения для нормально распределенных количественных показателей. Для сравнения средних величин использовали t-критерий для независимых выборок, при сравнении данных с ненормальным распределением использовали критерий Манна-Уитни (U-критерий), для оценки статистической значимости различий двух или нескольких относительных показателей (частот, долей) использовался критерий согласия Пирсона (χ^2). Сравнение дискретных величин проводилось с использованием критерия χ^2 с поправкой на непрерывность по Йетсу. Если число ожидаемых случаев в одной из сравниваемых групп было менее 5, для оценки уровня значимости различий применялся точный критерий Фишера.

Таблица 1

Сравнение основных демографических, анамнестических и клинических показателей у двух когорт больных (ЛИС-3 и РИМИС), перенесших ИМ

Фактор	ЛИС-3 (n=207)	РИМИС (n=191)	p
Возраст, лет, Me [Q25%; Q75%]	62 [51; 71]	64 [54; 76]	0,073
Мужчины, n (%)	127 (61,4)	129 (67,5)	0,198
Женщины, n (%)	80 (38,6)	62 (32,5)	
Статус работающего, n (%)	80 (38,6)	67 (35,1)	0,789
Курение, n (%)	77 (37,2)	82 (43,4)	0,224
АГ в анамнезе, n (%)	138 (66,7)	160 (93,5)	<0,0001
ИБС в анамнезе, n (%)	48 (23,2)	68 (35,6)	0,083
Инфаркт повторный, n (%)	25 (12,1)	46 (24,0)	0,002
ЧКВ до референсного ИМ, n (%)	6 (2,9)	15 (7,9)	0,027
АКШ до референсного ИМ, n (%)	3 (1,4)	3 (1,6)	1,000*
КАГ+ЧКВ в стационаре, n (%)	129 (62,3)	185 (96,9)	<0,0001
ОНМК в анамнезе, n (%)	10 (4,8)	21 (11,0)	0,022
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	36 (17,4)	29 (15,2)	0,552
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	6 (2,9)	12 (6,3)	0,105
Анемия в анамнезе, n (%)	7 (3,4)	20 (10,5)	0,915
Догоспитальная терапия ССЗ до референсного ИМ, n (%)	83 (40,1)	73 (38,2)	0,243
Регулярное лечение до референсного ИМ, n (%)	83 (40,1)	64 (38,2)	0,898
Статус пациента — умершие в отдаленном периоде, n (%)	43 (20,8)	60 (31,4)	0,004
Время наблюдения в днях, Me [Q25%; Q75%]	872 [754; 1476]	2146 [1250; 2269]	<0,0001
Индивидуальный разброс времени наблюдения в днях, мин/макс	18/2459	2/2503	—

Примечание: * — точный критерий Фишера.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 2

Сравнение основных демографических, анамнестических и клинических показателей у двух когорт больных (ЛИС-3 и РИМИС), перенесших первичный ИМ

Фактор	ЛИС-3 (n=182)	РИМИС (n=145)	P
Возраст, лет, Me [Q25%; Q75%]	61 [50; 67]	60,0 [53; 74]	0,233
Мужчины, n (%)	113 (62,1)	102 (70,3)	0,118
Женщины, n (%)	69 (37,9)	43 (29,7)	
Статус работающего, n (%)	78 (42,9)	57 (43,2)	0,979
Курение, n (%)	74 (40,7)	67 (46,9)	0,263
АГ в анамнезе, n (%)	117 (64,3)	117 (80,7)	0,001
ИБС в анамнезе, n (%)	29 (15,9)	22 (15,2)	0,850
ЧКВ до референсного ИМ, n (%)	3 (1,6)	5 (3,4)	0,474*
АКШ до референсного ИМ, n (%)	1 (0,5)	2 (1,4)	0,586*
КАГ+ЧКВ в стационаре, n (%)	114 (62,6)	134 (92,4)	<0,0001
ОНМК в анамнезе, n (%)	4 (2,2)	7 (4,8)	0,226*
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	29 (15,9)	16 (11,0)	0,201
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	5 (2,7)	5 (3,4)	0,755*
Анемия в анамнезе, n (%)	3 (1,6)	13 (9,0)	0,956
Догоспитальная терапия ССЗ до референсного ИМ, n (%)	65 (35,7)	50 (34,5)	0,446
Регулярное лечение до референсного ИМ, n (%)	65 (35,7)	44 (30,3)	0,926
Статус пациента — умершие в отдаленном периоде, n (%)	33 (18,1)	34 (23,4)	0,157
Время наблюдения в днях, Me [Q25%; Q75%]	885 [779; 1730]	2168 [1973; 2279]	<0,0001
Индивидуальный разброс времени наблюдения в днях, мин/макс	30/2459	2/2420	—

Примечание: * — точный критерий Фишера.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Таблица 3

Сравнение основных демографических, анамнестических и клинических показателей у двух когорт больных (ЛИС-3 и РИМИС), перенесших повторный ИМ

Фактор	ЛИС-3 (n=25)	РИМИС (n=46)	P
Возраст, лет, Me [Q25%; Q75%]	78 [64; 81]	70,5 [64; 78]	0,214
Мужчины, n (%)	14 (56,0)	27 (58,7)	0,826
Женщины, n (%)	11 (44,0)	19 (41,3)	
Статус работающего, n (%)	2 (8,0)	10 (22,7)	0,155
Курение, n (%)	3 (12,0)	15 (32,6)	0,068
АГ в анамнезе, n (%)	21 (84,0)	43 (93,5)	0,232*
ИБС в анамнезе, n (%)	19 (76,0)	37 (80,4)	0,662
ЧКВ до референсного ИМ, n (%)	3 (12,0)	10 (1,7)	0,358*
АКШ до референсного ИМ, n (%)	2 (8,0)	1 (2,2)	0,282*
КАГ+ЧКВ в стационаре, n (%)	15 (60,0)	39 (84,8)	0,019
ОНМК в анамнезе, n (%)	6 (24,0)	14 (30,4)	0,565
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	7 (28,0)	13 (28,3)	0,981
Заболевания почек в анамнезе, n (%)	1 (4,0)	7 (15,2)	0,246*
Анемия в анамнезе, n (%)	4 (16,0)	7 (15,2)	0,742*
Догоспитальная терапия ССЗ до референсного ИМ, n (%)	18 (72,0)	23 (50,0)	0,849
Регулярное лечение до референсного ИМ, n (%)	18 (72,0)	20 (43,5)	0,450
Статус пациента — умершие в отдаленном периоде, n (%)	10 (40,0)	26 (56,5)	0,049
Время наблюдения в днях, Me [Q25%; Q75%]	753 [365; 863]	1250 [931; 2184]	0,001
Время наблюдения в днях, мин/макс	18/2217	18/2503	—

Примечание: * — точный критерий Фишера.

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КАГ — коронароангиография, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Для отображения и анализа выживаемости использовали кривые Каплана-Мейера с определением достоверности различий между ними с помощью log rank критерия. В дополнение к этому использовали модель пропорциональных рисков Кокса для оценки риска отдаленной смертности (hazard ratio) в изучаемых группах. Уровень статистической значимости в исследовании был принят при $p<0,05$.

Результаты

В таблице 1 приведены основные исходные клинико-демографические и анамнестические характеристики двух анализируемых когорт больных (из регистров РИМИС и ЛИС-3), выживших после перенесенного острого ИМ. Видно, что по возрасту, полу, статусу работающего и курения, наличию ишемической болезни сердца в анамнезе две группы практически не различались между собой, причем это касалось как больных, перенесших первичный ИМ, так и больных, перенесших повторный ИМ (табл. 2 и 3). Частота артериальной гипертонии была существенно выше в регистре РИМИС, однако это касалось только больных, перенесших первичный ИМ. Существенных различий в частоте сопутствующих заболеваний между двумя когортами больных отмечено не было.

Следует отметить, что частота ранее перенесенного ИМ была в 2 раза меньше в регистре ЛИС-3, чем в регистре РИМИС (12,1 и 24,0%, соответственно). Это позволяет предположить, что когорта больных регистра РИМИС в целом отличалась более тяжелым течением болезни.

Достоверных различий частоты назначения и регулярности лечения до референсного ИМ между двумя когортами пациентов как в целом по группе, так и подгруппах с первичным и повторным ИМ не отмечалось. На стационарном этапе лекарственная терапия проводилась согласно современным клиническим рекомендациям, действовавшим на момент проведения исследования; в когортах больных РИМИС и ЛИС-3 она принципиально не отличалась. В то же время были выявлены существенные отличия в частоте проведения ЧКВ в остром периоде ИМ: в регистре РИМИС ее делали практически всем больным (96,9%), в регистре ЛИС-3 — только 62,3% больных. Важно, что эти различия отмечались как для больных с первичным, так и для больных с повторным ИМ (табл. 1-3).

Что касается принимаемой на постгоспитальном этапе терапии, её регулярности, сравнить эти показатели между двумя когортами было невозможно из-за смерти значительной части больных.

Фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии у больных регистров РИМИС и ЛИС-3 в целом не отличалась. Однако детали

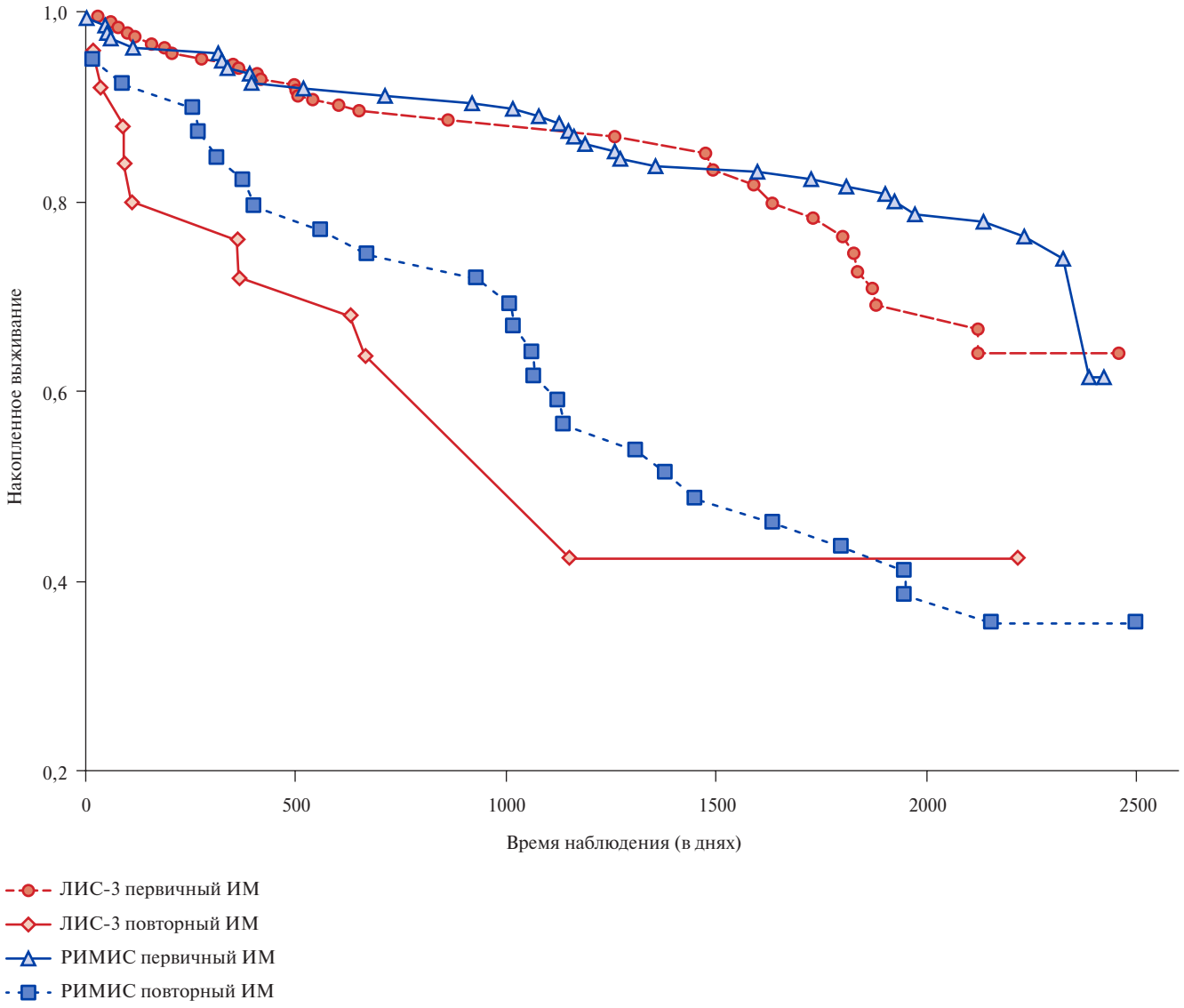


Рис. 1. Кривые Каплана-Мейера для отдаленной выживаемости больных с первичным и повторным ИМ в регистрах РИМИС и ЛИС-3.
Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛИС-3 — Люберецкое Исследование Смертности — 3, РИМИС — регистр инфаркта миокарда сосудистого центра.

Таблица 4

Достоверность различий в отдаленной выживаемости больных (по Log Rank критерию) у больных, перенесших первичный и повторный ИМ, по данным регистров ЛИС-3 и РИМИС

	ИМ + исследование	ЛИС-3 первичный		ЛИС-3 повторный		РИМИС первичный		РИМИС повторный	
		χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p	χ^2	p
Log Rank (Mantel-Cox)	ЛИС-3 первичный	—	—	12,342	<0,001	1,927	0,165	12,996	<0,001
	ЛИС-3 повторный	12,342	<0,001	—	—	16,052	<0,001	0,240	0,625
	РИМИС первичный	1,927	0,165	16,052	<0,001	—	—	25,053	<0,001
	РИМИС повторный	12,996	<0,001	0,240	0,625	25,053	<0,001	—	—

Сокращения: ИМ — инфаркт миокарда, ЛИС-3 — Люберецкое Исследование Смертности — 3, РИМИС — регистр инфаркта миокарда сосудистого центра.

эхокардиографических показателей в двух когортах не сравнивались из-за различий в используемых протоколах проведения исследования в разных клиниках.

За период наблюдения в когорте регистра РИМИС умерло 60 больных (31,4%), в когорте регистра ЛИС-3 — 43 больных (20,8%). Различия в частоте смертельных исходов, по-видимому, объяснялись различиями в медиане сроков наблюдения за больными (см. Материал и методы). Анализ кривых выживаемости по данным обоих регистров представлен на

рисунке 1. Очевидно, что в обеих когортах прогноз жизни больных был достоверно хуже после перенесенного повторного ИМ, чем после перенесенного первичного ИМ. При этом достоверных различий в выживаемости между больными, перенесшими первичный ИМ, в обоих когортах не было. То же самое можно сказать о больных, перенесших повторный ИМ: достоверных отличий в выживаемости больных, перенесших повторный ИМ, по данным двух регистров не было. Достоверности различий между разными кривыми Каплана-Мейера, оцененные с помощью log-rank теста, приведены в таблице 4.

Обсуждение

Проведенный нами дополнительный анализ данных двух российских регистров ЛИС-3 и РИМИС с целью оценки отдаленного прогноза жизни больных, выживших после острого ИМ, подтвердил, что показатели отдаленной смертности больных оказались весьма высокими. Анализ подтвердил также, что и в настоящее время отдаленная выживаемость больных, перенесших повторный ИМ, оказалась значительно хуже, чем у больных, перенесших первичный ИМ. Достоверных различий в отдаленной выживаемости больных, перенесших ИМ, оцененной по кривым Каплана-Мейера, между когортами из двух регистров не было. При этом в регистре РИМИС в острой стадии ИМ больные значительно чаще, чем в регистре ЛИС-3, получали наиболее современный вид лечения — проведение ЧКВ со стентированием инфаркт-зависимой коронарной артерии (соответственно, 92,4 и 62,6%, $p<0,0001$). Указанный факт позволяет косвенно предположить, что проведение этой процедуры мало повлияло на отдаленный прогноз жизни больных.

Представленные в настоящей работе данные отражают картину самого недавнего времени, поскольку получены при опросах, проводившихся в 2020-2023гг. Отечественные исследования по изучению отдаленного прогноза жизни больных крайне немногочисленны. В одном из таких исследований изучали отдаленный прогноз жизни больных (до 5 лет) после перенесенного ИМ, однако больные включались в него в конце первого десятилетия XXв, когда тактика лечения больных в острой стадии ИМ существенно отличалась от современной [12]. В недавно опубликованных данных Кемеровского регистра [3] срок наблюдения составил 3 года, а отклик больных был недостаточным (83,3%) для того, чтобы делать обоснованные выводы о роли различных факторов в отдаленном прогнозе болезни. Кроме того, ни в одном из этих регистров не проводилось сравнения выживаемости больных, перенесших первичный и повторный ИМ.

Между тем, и в зарубежных публикациях даже самого последнего времени часто приводятся данные, полученные 10 и более лет назад, которые могут неполно отражать современную действительность [13]. Если сравнить данные настоящего исследования с теми немногочисленными аналогичными исследованиями, проведенными за рубежом, анализирующими данные последних лет, то показатели отдаленной смертности в них оказываются близки к таковым, полученным в нашем исследовании. Так, по данным отдаленного наблюдательного исследования, проводившегося в США, показатели смертности через 5 лет после повторного ИМ оказались даже выше, чем в регистрах ЛИС-3 и РИМИС [14]. Похожие показатели смертности после повторного ИМ были зафиксированы и в исследовании, которое недавно проводилось в Израиле [15]. Следует особо отметить, что по данным обоих этих исследований большинство больных в острой стадии ИМ получали реперфузионную терапию, в первую очередь, ЧКВ. В исследовании Nair R, et al. (2021) частота применения ЧКВ в острой стадии ИМ была примерно такой же, как в регистре РИМИС, и приближалась к 100%. Это также подтверждает предположение о том, что проведение ЧКВ в острой стадии ИМ не влияет на отдаленную выживаемость больных.

Таким образом, полученные в исследованиях самого последнего времени данные, по-видимому, свидетельствует о том, что даже самые современные методы лечения острого ИМ, полностью соответствующие действующим клиническим рекомендациям, не решают проблему высокого остаточного риска смерти после перенесенного события, причем в наибольшей степени это касается тех больных, которые переносят повторный ИМ [16].

Практическая медицина в настоящее время остро нуждается в разработке принципиально новых методов лечения острого ИМ. На сегодняшний день наиболее надежным способом снижения смертности больных от ишемической болезни сердца является активная первичная профилактика ИМ и вторичная профилактика повторного ИМ, в первую очередь медикаментозная, принципы которой изложены в современных клинических рекомендациях [17, 18]. Однако и этих мер, к сожалению, может оказаться недостаточно для реального снижения смертности таких больных.

Ограничение исследования. Протоколы двух регистров несколько различались между собой, соответственно могли быть некоторые различия в методах установления факта ранее перенесенного ИМ. В проспективном регистре ЛИС-3 факт повторного ИМ устанавливался врачами непосредственно при поступлении больных в стационар на основании комплексного обследования, в первую очередь, сбора анамнеза. В регистре РИМИС факт повторного ИМ устанавливался ретроспективно, на основании тщательного анализа всех содержащихся в истории болезни данных.

Заключение

Сравнение данных двух российских регистров однозначно свидетельствует, что больные, перенесшие острый ИМ, несмотря на современное лечение в острой стадии болезни, имеют высокий остаточный риск смерти. Это в особенности касается больных, перенесших повторный ИМ. Эти данные полностью подтверждаются данными последних зарубежных исследований и свидетельствуют о необходимости активной первичной и вторичной профилактики ИМ.

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

Литература/References

1. Nabel EG, Braunwald E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. N Engl J Med. 2012;366(1):54-63. doi:10.1056/NEJMra1112570.
2. Kinash VI, Kashtalap VV, Fedorov DA, et al. Longterm outcomes in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction (data from a single-center register study). The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2024;39(1):202-9. (In Russ.) Кинаш В. И., Кашталап В. В., Федоров Д. А. и др. Отдаленные исходы у пациентов с инфарктом миокарда 1-го и 2-го типов (данные одноцентрового регистрового исследования). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2024;39(1):202-9. doi:10.29001/2073-8552-2024-39-1-202-209.
3. Sedykh DYu, German AI, Hryachkova ON, et al. Three Year Prognosis of Patients with Myocardial Infarction Depending on the Body Weight Index: Data of the Kemerovo Acute Coronary Syndrome Registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022; 18(1):4-11. (In Russ.) Седых Д. Ю., Герман А. И., Хрячкова О. Н. и др. Трехлетний прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индекса массы тела: данные регистра острого коронарного синдрома города Кемерово. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(1):4-11. doi:10.20996/1819-6446-2022-02-08.
4. Kitchin AH, Pocock SJ. Prognosis of patients with acute myocardial infarction admitted to a coronary care unit. II. Survival after hospital discharge. Br Heart J. 1977;39(11):1167-71. doi:10.1136/hrt.39.11.1167.
5. Gilpin E, Ricou F, Dittrich H, et al. Factors associated with recurrent myocardial infarction within one year after acute myocardial infarction. Am Heart J. 1991;121(2 Pt 1):457-65. doi:10.1016/0002-8703(91)90712-q.
6. Ulvenstam G, Aberg A, Bergstrand R, et al. Recurrent myocardial infarction. 1. Natural history of fatal and non-fatal events. Eur Heart J. 1985;6(4):294-302. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a061856.
7. Martsevich SYu, Afonina OS, Zagrebelnyy AV et al. Comparative assessment of long-term survival of patients after primary and recurrent myocardial infarction: a data from the RIMIS registry. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(5):4001. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Афонина О. С., Загребельный А. В. и др. Сравнительная оценка отдаленной выживаемости пациентов, перенесших первичный и повторный инфаркт миокарда. Данные регистра РИМИС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(5):4001. doi:10.15829/1728-8800-2024-4001.
8. Martsevich SY, Semenova YV, Kutishenko NP, et al. Assessment of patients' attendance at outpatient clinics and prehospital therapy: Russian acute coronary syndrome registry LISS-3 data. Indian Heart J. 2017;69(1):105-6. doi:10.1016/j.ihj.2016.11.005.
9. Martsevich SY, Zagrebelnyy AV, Zolotareva NP, et al. LIS-3 Acute Coronary Syndrome Registry: Changes in Clinical and Demographic Characteristics and Tactics of Prehospital and Hospital Treatment of Surviving Patients After Acute Coronary Syndrome Over a 4-Year Period. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2020;16(2):266-72. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Золотарева Н. П. и др. Регистр острого коронарного синдрома ЛИС-3: динамика клинико-демографических характеристик и тактика догоспитального и госпитального лечения выживших пациентов, перенесших острый коронарный синдром, за 4-летний период. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2020;16(2):266-72. doi:10.20996/1819-6446-2020-04-15.
10. Martsevich SYu, Zagrebelnyy AV, Afonina OS, et al. Study of the course of recurrent myocardial infarction in the acute stage within the framework the hospital registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2024;20(1):46-51. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Афонина О. С. и др. Изучение особенностей течения повторного инфаркта миокарда в острой стадии в рамках госпитального регистра. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2024;20(1):46-51. doi:10.20996/1819-6446-2024-3008.
11. Martsevich SY, Zolotareva NP, Zagrebelnyy AV, et al. Changes in Long-term Mortality in Patients with Myocardial Infarction History According to the LIS Luberetskiy registry. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(2):176-82. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Загребельный А. В., Золотарева Н. П. и др. Динамика показателей отдаленной смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда по данным люберецкого регистра ЛИС. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(2):176-82. doi:10.20996/18196446-2022-04-05.
12. Berns SA, Shmidt EA, Nagirnyak OA, et al. Assessment of Outcomes and Treatment Tactics in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Data of Five-Year Follow-up. Kardiologiia. 2018;58(7):32-40. (In Russ.) Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А. и др. Оценка исходов и тактики лечения пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST по данным 5-летнего наблюдения. Кардиология. 2018;58(7):32-40. doi:10.18087/cardio.2018.7.10141.
13. Lim S, Choo EH, Choi IJ, et al. Risks of Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in 1-Year Survivors of Acute Myocardial Infarction Implanted with Newer-Generation Drug-Eluting Stents. J. Clin. Med. 2021;10:3642. doi:10.3390/jcm10163642.
14. Nair R, Johnson M, Kravitz K, et al. Characteristics and Outcomes of Early Recurrent Myocardial Infarction After Acute Myocardial Infarction. J Am Heart Assoc. 2021; 10(16):e019270. doi:10.1161/JAHA.120.019270.
15. Plakht Y, Gilutz H, Shiyovich A. When More Means Less: The Prognosis of Recurrent Acute Myocardial Infarctions. J Clin Med. 2021;10(24):5889. doi:10.3390/jcm10245889.
16. Holzmann MJ, Andersson T, Doemland ML, et al. Recurrent myocardial infarction and emergency department visits: a retrospective study on the Stockholm Area Chest Pain Cohort. Open Heart. 2023;10(1):e002206. doi:10.1136/openhrt-2022-002206.
17. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. Eur Heart Journal. 2023;44:3720-826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191.
18. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4103. (In Russ.) Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4103. doi:10.15829/29/1560-4071-2020-4103.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6137
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6137
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Стиль мышления и характер переживания стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца

Раскалиев Р. А., Калюта Т. Ю., Андриянова Е. А., Федонников А. С.

Цель. Провести анализ когнитивного статуса (особенностей стиля мышления и характера переживания стресса) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), перенесших реваскуляризацию миокарда.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 150 пациентов, средний возраст — 54 года. В выборку исследования вошли три группы респондентов: пациенты с ИБС, которым за 1,5 мес. до исследования провели реваскуляризацию миокарда (n=50); пациенты с ишемической болезнью мозга (n=50); условно здоровые респонденты, проходившие плановую диспансеризацию (n=50). Использовались: опросник когнитивных ошибок Фримана А., Девулфа Р. (в рос. адаптации Боброва А. Е., Файзрахмановой Е. В.); опросник стилей объяснения успехов и неудач Гордеевой Т. О., Сычева О. А., Осина Е. Н., Титовой Граншам В. А.; краткая шкала резилентности Смита Б. и др. (в рос. адаптации Марковой В. И., Александровой Л. А., Золотаревой А. А.); опросник ситуативной и личностной тревожности Спилбергера Ч. Д. (в рос. адаптации Ханина Ю. Л.). Для оценки значимости различий в когнитивном статусе и характере переживания стресса между группами: 1) пациентов с ИБС; 2) пациентов с ишемией головного мозга; 3) условно здоровых пациентов был применен t-критерий Стьюдента (t). Статистический анализ результатов проводился программой SPSS Statistics ver. 27.0.1.

Результаты. Пациенты с ИБС, перенесшие реваскуляризацию миокарда, отличаются от условно здоровых пациентов, проходивших плановую диспансеризацию, более высокой выраженностью показателей когнитивного статуса: "катастрофизация" (t=-6,718 при p<0,01), "стабильность неудач" (t=-3,092 при p<0,01), высокой выраженностью личностной тревожности (t=-5,238 при p<0,01) и низкой выраженностью резилентности как способности личности восстанавливаться после стресса (t=3,163 при p<0,01). От пациентов с ишемией головного мозга они отличаются более высокой выраженностью показателя когнитивного статуса "преувеличение опасности" (t=-6,292 при p<0,01).

Заключение. У пациентов с ИБС показатели когнитивного статуса и способности к восстановлению после реваскуляризации могут говорить об их хронической травматизации, обусловленной течением заболевания и триггерным событием — операцией. Полученные данные могут иметь значение для разработки программ профилактики и реабилитации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, реваскуляризация миокарда, ишемическая болезнь мозга, когнитивные ошибки, стресс, атрибутивный стиль личности, контроль неопределенности.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия.

Раскалиев Р. А.* — зав. лабораторией этики и психологии Института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины, ORCID: 0000-0002-1110-5276, Калюта Т. Ю. — к.м.н., директор научно-образовательного центра клинических и биомедицинских исследований, ORCID: 0000-0003-3172-0804, Андриянова Е. А. — д.соц.н., зав. кафедрой философии, гуманитарных наук и психологии, ORCID: 0000-0002-6250-8331, Федонников А. С. — д.м.н., директор Института общественного здоровья, здравоохранения и гуманитарных проблем медицины, проректор по научной работе, ORCID: 0000-0003-0344-4419.

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

ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Рукопись получена 23.09.2024
Рецензия получена 01.10.2024
Принята к публикации 28.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Раскалиев Р. А., Калюта Т. Ю., Андриянова Е. А., Федонников А. С. Стиль мышления и характер переживания стресса у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6137. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6137. EDN KPUFUX

Thinking style and nature of stress experience in patients with coronary artery disease

Raskaliev R. A., Kalyuta T. Yu., Andriyanova E. A., Fedonnikov A. S.

Aim. To analyze the cognitive status (thinking style and nature of stress experience) in patients with coronary artery disease (CAD) who underwent myocardial revascularization.

Material and methods. The study involved 150 patients with the average age of 54 years. The study sample included three following groups of respondents: patients with CAD who underwent myocardial revascularization 1,5 months before the study (n=50); patients with cerebral ischemia (n=50); conditionally healthy respondents who underwent routine medical examination (n=50). The following were used: the Cognitive Mistakes Questionnaire by A. Freeman, R. DeWolf (in the Russian adaptation by A. E. Bobrov, E. V. Fayzrakhmanova); the Questionnaire of Styles of Explanation of Successes and Failures by T. O. Gordeeva, O. A. Sychev, E. N. Osin, V. A. Titova Gransham; the Brief Resilience Scale by B. Smith, et al. (in the Russian adaptation by V. I. Markova, L. A. Alexandrova, A. A. Zolotareva); the State-Trait Anxiety Inventory by C. D. Spielberger (in the Russian adaptation by Yu. L. Khanin). To assess the significance of differences in cognitive status and the nature of stress experience between the above-mentioned groups, Student's t-test (t) was used. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics ver. 27.0.1.

Results. Patients with CAD who underwent myocardial revascularization differ from conditionally healthy patients who underwent routine medical examination, in higher expression of following cognitive status indicators: "catastrophizing" (t=-6,718 at p<0,01), "stability of failures" (t=-3,092 at p<0,01), high expression of personal anxiety (t=-5,238 at p<0,01) and low expression of resilience (t=3,163 at p<0,01). In addition, CAD patients differ from patients with cerebral ischemia in higher expression of the cognitive status parameter "exaggeration of danger" (t=-6,292 at p<0,01).

Conclusion. In patients with CAD, the indicators of cognitive status and ability to recover after revascularization may indicate chronic traumatization caused by disease and surgery as the trigger event. The data obtained may be important for the development of prevention and rehabilitation programs.

Keywords: coronary artery disease, myocardial revascularization, brain ischemia, cognitive mistakes, stress, attributional personality style, uncertainty control.

Relationships and Activities: none.

Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia.

Raskaliev R. A.* ORCID: 0000-0002-1110-5276, Kalyuta T. Yu. ORCID: 0000-0003-3172-0804, Andriyanova E. A. ORCID: 0000-0002-6250-8331, Fedonnikov A. S. ORCID: 0000-0003-0344-4419.

*Corresponding author:
rustamrask@mail.ru

Received: 23.09.2024 **Revision Received:** 01.10.2024 **Accepted:** 28.10.2024

For citation: Raskaliev R.A., Kalyuta T.Yu., Andriyanova E.A., Fedonnikov A.S. Thinking style and nature of stress experience in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6137. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6137. EDN KPUFUX

Ключевые моменты

- Когнитивный статус большинства пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), направляемых на операцию реваскуляризации миокарда, имеет более выраженные параметры, чем у условно здоровых пациентов, проходящих плановую диспансеризацию.
- Изучались параметры: когнитивная ошибка — "катастрофизация", параметр атрибуции — "стабильность неудач", личностная тревожность, более низкая выраженность способности к восстановлению после стресса — "резилентности".
- Когнитивный статус большинства пациентов с ИБС в исследуемой группе отличается более высокой выраженностью, чем у пациентов с ишемией головного мозга, по показателю когнитивной ошибки — "преувеличение опасности".

Key messages

- The cognitive status of most patients with coronary artery disease (CAD) referred for myocardial revascularization surgery is more pronounced than in conditionally healthy patients undergoing routine medical examination.
- The following parameters were studied: cognitive error — "catastrophizing", attribution parameter — "stability of failures", personal anxiety, lower ability to recover from stress — "resilience".
- The cognitive status of the majority of patients with CAD in the study group is more pronounced than in patients with cerebral ischemia, according to the cognitive error indicator — "exaggeration of danger".

На сегодняшний день существует потребность в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным Росстата за 2022г, заболевания системы кровообращения наиболее часто встречались относительно других основных классов болезней и смертность от болезней системы кровообращения составила 831,6 тыс. чел. из 1898,6 тыс. чел., умерших по основным классам заболеваний. При этом среди болезней системы кровообращения с высоким уровнем смертности населения наибольшей долей смертей отличается ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 451 тыс. чел. из 831,6 тыс. чел., умерших от всего класса болезней системы кровообращения[1].

На течение ССЗ (в частности, ИБС) влияет множество факторов биологической, социальной и личностной природы. В литературе дискутируется вопрос по поводу включения ССЗ в класс психосоматических, в продолжение риторики Чикагской большой психосоматической семерки. Болезнями системы кровообращения очень часто страдают люди, склонные испытывать отрицательные эмоции из-за личностных особенностей или контроля неопределенности в жизни. Еще в 1950-х годах американские кардиологи Мейер Фридман и Рей Розенман, опираясь на данные врачебной практики, пришли к выводу о том, что многие пациенты с заболеваниями сердца отличаются типом личности "А", характеризующимся трудоголизмом, желанием всё контролировать и повышенной тревожностью. Личности с повышенным уровнем психического напряжения, вызванным сложными жизненными обстоятельствами, довольно часто путают симптомы тревоги и стресса с проявлениями какого-либо ССЗ, что со временем может приводить к кардионеврозу, неблагоприятно сказывающемуся на состоянии сердца [1]. В то же время невротическое состояние может сопровождать пациентов с ССЗ и определять характер их приверженности лечению по причине низкого уровня качества жизни и эмоциональной отстраненности лечащего врача. При этом качество жизни, включающее в себя физические, эмоциональные и социальные факторы жизнедеятельности человека, по мнению ряда авторов, преимущественно определяет приверженность к лечению болезней сердца только у мужчин [2, 3].

Мы предполагаем, что когнитивный компонент приверженности лечению пациентов с ИБС может обусловливаться не только степенью мотивации пациента и качеством его информированности о ситуации болезни, но и хронической травматизацией, вызванной частыми болями в сердце, ожиданиями операции по реваскуляризации миокарда и послеоперационной реабилитации. По данным межконтинентального исследования INTERHEART, стресс/депрессия является одним из девяти корригируемых факторов риска, определяющим на 90% риск возникновения острой сердечно-сосудистой патологии [4].

[1] https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2023.pdf.

Среди пациентов с ИБС частота встречаемости депрессии составляет примерно 20%, а среди пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, количество пациентов с депрессией составляет ~30% [5]. Многие исследования показали, что прослеживается взаимосвязь стрессовой реакции "бей или беги" с развитием и прогнозом кардиоваскулярной патологии. Из-за того, что в городах уровень стрессовых воздействий является достаточно высоким, вследствие постоянного шумового и светового воздействия, с учетом физиологически возможного реагирования на стресс в современных условиях преимущественно посредством нервно-гуморальной системы, у здоровых людей частые стрессы приводят к артериальной гипертензии, а у людей с хроническими заболеваниями сердца — к ухудшению течения болезни. При сопровождении пациентов с ССЗ лечащему врачу следует учитывать, что тревожно-депрессивные расстройства таких пациентов "...часто протекают в субклинической форме, что затрудняет их диагностику и лечение, менее чем 30% больных получают своевременную адекватную терапию" [6].

Не только стресс и депрессия могут сказываться на риске возникновения ССЗ, но и вытесненные эмоции, служащие основой для формирования соматического заболевания [7, 8]. Когда личность не имеет возможности выразить свои эмоциональные переживания в поведении, у нее возникает бессознательная потребность выразить их через деятельность организма, например через учащенное сердцебиение, которое со временем приводит к патологическим изменениям сердечно-сосудистой системы, кроме того, "...по данным Y. Imahori и соавт., среди лиц 60 лет и старше ЧСС ⩾80 ударов в минуту связана с повышенным риском деменции (отношение рисков 1,55) по сравнению с ЧСС 60-69 с учетом наличия ССЗ и других факторов" [9], в то же время алекситимия очень часто сопровождает трудоголизм, который негативно сказывается как на нервной, так и на сердечно-сосудистой системе. Неумение выражать посредством речи спектр своих эмоциональных переживаний приводит часто у людей с ССЗ к четырем деструктивным типам отношения к болезни: эгоцентрическому, тревожному, анозогнозическому и ипохондрическому [10]. Проанализировав факторы, влияющие на риск возникновения ССЗ, мы предполагаем, что профилактика и лечение пациентов с сердечно-сосудистой патологией должны сопровождаться предварительным изучением их стиля мышления и характера переживания стресса, а именно, преобладающих у них когнитивных искажений, резилентности как способности восстанавливаться после травматического воздействия, уровня личностной тревожности и атрибутивного стиля.

Цель исследования: провести анализ когнитивного статуса (особенностей стиля мышления и характера переживания стресса) у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда.

Нами была выдвинута гипотеза о том, что стиль мышления пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, отличается стабильностью в переживании неудач и высокой выраженностью такой когнитивной ошибки, как катастрофизация. Мы также предположили, что у пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, характер переживания стресса отличается высоким уровнем личностной тревожности и низкой резилентностью.

Материал и методы

Исследование проводилось в 2024г на базе организаций: Университетская клиническая больница № 3 им. В. Я. Шустова Саратовского государственного медицинского университета им. В. И. Разумовского, Саратовская городская поликлиника № 2, Областной клинический кардиологический диспансер (г. Саратов). Неинтервенционное клиническое исследование одобрено Комитетом по этике СГМУ, Протокол № 2 от 15.09.2023.

В исследовании приняли участие 150 пациентов. Для выявления различий в выраженности уровня личностной тревожности, различных типов когнитивных ошибок, параметров атрибуций и резилентности мы сравнивали между собой три группы респондентов: пациенты с ИБС, которым за 1,5 мес. до исследования провели реваскуляризацию миокарда (n=50); пациенты с ИБС без сопутствующих органических поражений (n=50); условно здоровые респонденты, проходящие плановую диспансеризацию в Саратовской городской поликлинике № 2 (n=50). Средний возраст респондентов в сравниваемых группах 54 года. Сравнение с группой пациентов с ИБС проходило с целью выявить различия в переживании стресса и когнитивном статусе между пациентами неврологического и кардиологического профиля. У пациентов с ИБС, в отличие от пациентов с ишемией головного мозга, дополнительным стрессовым воздействием, травмирующим психику, послужила перенесенная 1,5 мес. назад операция реваскуляризации миокарда (аорто/маммокоронарное шунтирование).

В соответствии с изложенными теоретическими обоснованиями выдвинутой гипотезы, методом исследования стал опрос. Мы использовали:

1. Опросник когнитивных ошибок (Cognitive Mistakes Questionnaire, CMQ) Фримана А., Девулфа Р. (в российской адаптации Боброва А. Е., Файзрахмановой Е. В.);

2. Опросник стилей объяснения успехов и неудач (СТОУН-10) Гордеевой Т. О., Сычева О. А., Осина Е. Н., Титовой Граншам В. А.;

3. Краткая шкала резилентности (Brief Resilience Scale, BRS) Смита Б. и др. (в российской адаптации

Таблица 1

Статистика групп пациентов с ИБС и пациентов с ишемией головного мозга по выраженности когнитивной ошибки "преувеличение опасности"

Статистика группы					
	Наличие хронического заболевания	N	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднеквадратическая ошибка среднего
Преувеличение опасности	Пациенты с ишемией головного мозга	50	15,3500	2,14297	0,33883
	Пациенты с ишемической болезнью сердца	50	18,1250	1,78581	0,28236

Таблица 2

Значимость различий по t-критерию Стьюдента при сравнении пациентов с ИБС и пациентов с ишемией головного мозга в выраженности когнитивной ошибки "преувеличение опасности"

Критерий для независимых выборок						
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
		F	Значимость	t	Ст. св.	Значимость (двухсторонняя)
Преувеличение опасности	Предполагаются равные дисперсии	0,663	0,418	-6,292	98	0,000
	Не предполагаются равные дисперсии			-6,292	75,543	0,000

Таблица 3

Статистика групп условно здоровых пациентов и пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, по выраженности когнитивной ошибки "катастрофизация"

Статистика группы					
Наличие хронического заболевания		N	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднеквадратическая ошибка среднего
Катастрофизация	Условно здоровые пациенты	50	10,4250	2,60067	0,41120
	Пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие реваскуляризацию миокарда	50	14,0000	2,13638	0,33779

Марковой В. И., Александровой Л. А., Золотаревой А. А.);

4. Опросник ситуативной и личностной тревожности Спилбергера Ч. Д. (в российской адаптации Ханина Ю. Л.).

Для обработки результатов применялись методы математико-статистического анализа: t-критерий Стьюдента и корреляционный анализ Тау-b Кендалла. Расчеты проводились в программе "SPSS Statistics ver. 27.0.1".

Результаты

При сравнении групп пациентов с ИБС и пациентов с ишемией головного мозга по t-критерию Стьюдента между собой мы обнаружили статистически значимые различия в выраженности показателя "преувеличение опасности" ($t=-6,292$ при $p<0,01$). Это может быть связано с тем, что у пациентов с ИБС операция реваскуляризации приводит к невротизации из-за неопределенности исходов послеоперационного лечения, состояние неопределенности сказывается на выраженности когнитивной ошибки "преувеличение опасности" (табл. 1, 2).

При сравнении групп пациентов с ИБС и условно здоровых пациентов по t-критерию Стьюдента между собой мы обнаружили статистически значимые различия в выраженности показателей: "катастрофизация" ($t=-6,718$ при $p<0,01$), "стабильность неудач" ($t=-3,092$ при $p<0,01$), "личностная тревожность" ($t=-5,238$ при $p<0,01$) и "резилентность" ($t=3,163$ при $p<0,01$).

Пациенты с ИБС чаще, чем условно здоровые пациенты, проходящие плановую диспансеризацию, отличаются выраженностью такой когнитивной ошибки, как "катастрофизация" (табл. 3, 4). Преувеличение собственных проблем может быть связано с тем, что у пациентов с ИБС часто наблюдаются завышенные требования к себе и к окружающим людям, несоответствие между желательным и действительным может сопровождаться низкой самооценкой. Снижение показателя притязаний и достижение адекватной самооценки способны: "...вызывать возникновение и отягощать имеющуюся сердечно-сосудистую предрасположенность, приводящую к возникновению заболеваний" [11].

Пациенты с ИБС чаще, чем условно здоровые пациенты, проходящие плановую диспансеризацию,

Таблица 4

Значимость различий по t-критерию Стьюдента при сравнении пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и условно здоровых пациентов в выраженности когнитивной ошибки "катастрофизация"

Критерий для независимых выборок						
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
		F	Значимость	t	Ст. св.	Значимость (двухсторонняя)
Катастрофизация	Предполагаются равные дисперсии	1,936	0,168	-6,718	98	<0,001
	Не предполагаются равные дисперсии			-6,718	75,166	<0,001

Таблица 5

Статистика групп условно здоровых пациентов и пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, по выраженности параметра атрибуции "стабильность неудач"

Статистика группы					
	Наличие хронического заболевания	N	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднеквадратическая ошибка среднего
Стабильность неудач	Условно здоровые пациенты	50	19,1250	4,21954	0,66717
	Пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие реваскуляризацию миокарда	50	21,9250	3,87224	0,61225

Таблица 6

Значимость различий по t-критерию Стьюдента при сравнении пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и условно здоровых пациентов в выраженности параметра атрибуции "стабильность неудач"

Критерий для независимых выборок						
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
		F	Значимость	t	Ст. св.	Значимость (двухсторонняя)
Стабильность неудач	Предполагаются равные дисперсии	0,192	0,662	-3,092	98	0,003
	Не предполагаются равные дисперсии			-3,092	77,432	0,003

Таблица 7

Статистика групп условно здоровых пациентов и пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, по выраженности способности "резилентность"

Статистика группы					
	Наличие хронического заболевания	N	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднеквадратическая ошибка среднего
Резилентность	Условно здоровые пациенты	50	16,9750	4,02866	0,63699
	Пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие реваскуляризацию миокарда	50	14,2750	3,59478	0,56838

отличаются выраженностью такого параметра атрибуции, как "стабильность неудач" (табл. 5, 6). Под стабильностью неудач понимается временная характеристика, позволяющая оценивать причины неудачи, как имеющие постоянный или временный характер. Выраженность временной характеристики "стабильность неудач" у пациентов с ИБС может быть связана с течением болезни и неопределенностью выздоровления. Течение заболевания, сказывающееся на состоянии организма, оказывает влияние на восприятие проблемных ситуаций в жизни, усиливая длительность их воздействия и враждебность больных по отношению к окружающим [12]. Враждебность как психосоциальный фактор ССЗ является наиболее часто встречающимся среди женщин молодого и среднего возраста [13].

Пациенты с ИБС чаще, чем условно здоровые пациенты, проходящие плановую диспансеризацию, отличаются низкой степенью выраженности резилентности (табл. 7, 8). Под резилентностью (resilience) исследователи Вернер Э. и Смит Р. понимали "процесс успешной адаптации в неблагоприятных условиях,

Таблица 8

Значимость различий по t-критерию Стьюдента при сравнении пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и условно здоровых пациентов в выраженности способности "резилентность"

Критерий для независимых выборок						
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
		F	Значимость	t	Ст. св.	Значимость (двухсторонняя)
Резилентность	Предполагаются равные дисперсии	0,286	0,594	3,163	98	0,002
	Не предполагаются равные дисперсии			3,163	77,009	0,002

Таблица 9

Статистика групп условно здоровых пациентов и пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, по выраженности личностной тревожности

Статистика группы					
	Наличие хронического заболевания	N	Среднее	Среднеквадратическое отклонение	Среднеквадратическая ошибка среднего
Личностная тревожность	Условно здоровые пациенты	50	47,1250	7,06086	1,11642
	Пациенты с ишемической болезнью сердца, перенесшие реваскуляризацию миокарда	50	54,8500	6,09561	0,96380

Таблица 10

Значимость различий по t-критерию Стьюдента при сравнении пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, и условно здоровых пациентов в выраженности способности "резилентность"

Критерий для независимых выборок						
		Критерий равенства дисперсий Ливиня		t-критерий для равенства средних		
		F	Значимость	t	Ст. св.	Значимость (двухсторонняя)
Личностная тревожность	Предполагаются равные дисперсии	0,747	0,390	-5,238	98	<0,001
	Не предполагаются равные дисперсии			-5,238	76,373	<0,001

или способность быстрого восстановления после травмы, трагической ситуации, негативных воздействий или угрозы" [14]. Низкая выраженность способности "резилентность" у пациентов с ИБС может быть связана с длительной психической травматизацией, возникающей вследствие течения заболевания и факта оперативного вмешательства, при котором отсутствовал контроль неопределенности пациентом. Низкая выраженность резилентности может быть также связана с индуцированием состояния тревоги в семье, когда партнеры в браке переносят друг на друга негативные эмоции [15, 16].

Пациенты с ИБС чаще, чем условно здоровые пациенты, проходящие плановую диспансеризацию, отличаются личностной тревожностью (табл. 9, 10). Под личностной тревожностью понимается конституциональная черта, обусловливающая склонность воспринимать угрозу в широком диапазоне ситуаций. Высокая выраженность личностной тревожности у пациентов с ИБС может быть связана как с ситуацией хронической травматизации, связанной с течением болезни, так и с перенесенной операцией реваскуляризации миокарда, усиливающей подверженность стрессу у пациентов с конституциональными особенностями подвижной и неустойчивой нервной системы. Личности с ССЗ очень часто становятся замкнутыми, имеют трудности в общении в семье и на работе, легко поддаются вспышкам агрессии [17-19].

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что пациенты с ИБС, перенесшие реваскуляризацию миокарда, имеют стиль мышления, характеризующийся атрибуцией постоянства плохого и когнитивной ошибкой катастрофизации. Из-за хронической травматизации, связанной с ситуацией болезни, и триггерного события — операции реваскуляризации миокарда, у пациентов с ИБС мышление фиксируется на негативных событиях жизни.

Великанов А.А. и др., изучая когнитивные ошибки и психологические особенности пациентов с ИБС перед аортокоронарным шунтированием, приводят

исследовательские данные о половых различиях пациентов в выраженности когнитивных ошибок. У мужчин преобладает когнитивная ошибка "произвольные умозаключения", а у женщин "генерализация" [20]. Представленные данные согласуются с результатами нашего исследования, генерализация мыслей о негативных событиях жизни часто приводит к катастрофизации ситуации лечения.

Пациенты с ИБС, перенесшие реваскуляризацию миокарда, имеют свои специфические особенности переживания стресса, которые включают в себя сниженную резилентность и достаточно высокую личностную тревожность, обусловленную конституциональными особенностями нервной системы.

Резилентность как способность успешно адаптироваться к неблагоприятным условиям или способность быстрого восстановления после травмы, трагической ситуации, негативных воздействий или угрозы, появилась в фокусе исследования отечественных психологов относительно недавно [21, 22]. При этом изучение феномена резилентности у пациентов с ИБС в доступной нам литературе не описано.

У пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, снижение способности к резилентности, на наш взгляд, может быть связано с возможными когнитивными дефицитами. Когнитивный дефицит может негативно влиять на восприятие степени контроля ситуации и приводить к застреванию на негативных эмоциях. Так, по данным зарубежных исследований, для пациентов с ИБС характерны сложные когнитивные дефициты с недостаточно понятными и различающимися по длительности симптомами, тяжестью и разнообразными клиническими проявлениями. После обширных кардиохирургических операций у пациентов с ИБС в 40-46% случаев может возникать делирий [23].

Высокая личностная тревожность и когнитивная ошибка "преувеличение опасности" у пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, в отличие от пациентов с ишемией головного мозга, могут быть объяснены преобладающими у них неадаптивными копинг-стратегиями совладания со стрессом: рефлексивным преодолением, превентивным преодолением и поиском эмоциональной поддержки, влияющими на жизнестойкость личности. Рефлексивное преодоление представляет собой копинг-стратегию, определяемую через прокручивание в голове негативных мыслей и способов решения различных проблем, превентивное преодоление заключается в постоянном ожидании воздействия негативных стрессоров. Поиск социальной поддержки сопряжен с желанием пациента с ИБС разделить бремя хронического заболевания с близкими по духу людьми [24-27].

Заключение

Психологические особенности пациентов с ИБС, перенесших реваскуляризацию миокарда, характеризуются атрибуцией постоянства плохого и когнитивной ошибкой катастрофизации. Переживание стресса у пациентов с ИБС имеет свои специфические особенности, включающие в себя сниженную резилентность и достаточно высокую личностную тревожность. Атрибуция постоянства плохого связана с длительным течением заболевания, а когнитивная ошибка катастрофизации обусловлена особенностями заболевания. Сниженная резилентность, повышенная личностная тревожность и когнитивная ошибка преувеличение опасности у пациентов с ИБС связана с хронической травматизацией, усиливающейся триггерным событием — операцией реваскуляризации миокарда.

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

Литература/References

1. Koroleva EG, Mazalkova MP. Is the term "psychosomatic diseases" legitimate in relation to cardiovascular diseases? Bulletin of the Vitebsk State Medical University. 2022;21(6):92-8. (In Russ.) Королева Е. Г., Мазалькова М. П. Правомерен ли термин "психосоматические заболевания" по отношению к сердечно-сосудистым заболеваниям? Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2022;21(6):92-8. doi:10.22263/2312-4156.2022.6.92.
2. Kuzheleva EA, Fedyunina VA, Garganeeva AA. Adherence to treatment and quality of life of patients with cardiovascular diseases at the outpatient stage of medical care. Eurasian Journal of Cardiology. 2020;2(31):34-40. (In Russ.) Кужелева Е. А., Федюнина В. А., Гарганеева А. А. Приверженность лечению и качество жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Евразийский кардиологический журнал. 2020;2(31):34-40. doi:10.38109/2225-1685-2020-2-34-40.
3. Yakovlev VV, Ektova TK. Personal characteristics of adherence to treatment of patients with diseases of the cardiovascular system. Personality in a changing world: health, adaptation, development. 2020;8(4):418-26. (In Russ.) Яковлев В. В., Эктова Т. К. Личностные особенности приверженности лечению пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2020;8(4):418-46. doi:10.23888/humJ20204418-426.
4. Akimova EV, Kayumova MM, Bessonova MI. Psychosocial risk factors for the development of cardiovascular diseases in female populations from the perspective of anxiety research. Preventive medicine. 2022;25(7):100-5. (In Russ.) Акимова Е. В., Каюмова М. М., Бессонова М. И. Психосоциальные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в женских популяциях с позиции исследований тревоги. Профилактическая медицина. 2022;25(7):100-5. doi:10.17116/profmed202225071100.
5. Matskevich SA, Belskaya MI. Depressive disorders in cardiovascular diseases. Recipe. 2021;24(6):850-7. (In Russ.) Мацкевич С. А., Бельская М. И. Депрессивные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях. Рецепт. 2021;24(6):850-7. doi:10.34883/PI.2021.24.6.008.
6. Kurushina OV, Barulin AE, Drushlyakova AA. Changes in psychoemotional status and cardiovascular diseases: What is primary? RMJ. 2018;26(11-1):32-4. (In Russ.) Курушина О. В., Барулин А. Е., Друшлякова А. А. Изменения психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистые заболевания: что первично? РМЖ. 2018;26(11-1):32-4.
7. AbuRuz ME. Pre-operative depression predicted longer hospital length of stay among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Risk Manag Healthc Policy. 2019;12:75-83. doi:10.2147/RMHP.S190511.
8. Chalmers T, Lal S. Assessing cardiovascular links to depression and anxiety in Australian professional drivers. J Integr Neurosci. 2022;21(1):43. doi:10.31083/j.jin2101043.
9. Boytsov SA, Samorodskaya IV. Cardiovascular diseases and cognitive impairment. Journal of Neurology and Psychiatry named after S. S. Korsakov. 2022;122(7):7-13. (In Russ.) Бойцов С. А., Самородская И. В. Сердечно-сосудистые заболевания и когнитивные

нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022;122(7):7-13. doi:10.17116/jnevro20221220.
10. Lysova VYu, Sadon EV. Alexithymia in people with cardiovascular diseases. Current scientific research in the modern world. 2022;(1-4):79-85. (In Russ.) Лысова В.Ю., Садон Е.В. Алекситимия у людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Актуальные научные исследования в современном мире. 2022;(1-4):79-85.
11. Piskareva SA, Gvardeeva SG, Sarchuk EV. The influence of self-esteem on predisposition to cardiovascular diseases. Scientific review. medical sciences. 2022;(6):44-8. (In Russ.) Пискарёва С.А., Гвардеева С.Г., Сарчук Е.В. Влияние уровня самооценки на предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям. Научное обозрение. медицинские науки. 2022;(6):44-8. doi:10.17513/srms.1301.
12. Sadeghi B, Mashalchi H, Eghbali S, et al. The relationship between hostility and anger with coronary heart disease in patients. J Educ Health Promot. 2020;(9):223. doi:10.4103/jehp.jehp_248_20.
13. Akimova EV, Akimov MYu, Gafarov VV. Population patterns of the prevalence of psychosocial risk factors for cardiovascular diseases among young and mature women. Arterial hypertension. 2020;26(2):184-91. (In Russ.) Акимова Е.В., Акимов М.Ю., Гафаров В.В. Популяционные закономерности распространенности психосоциальных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний среди женщин молодого и зрелого возраста. Артериальная гипертензия. 2020;26(2):184-91. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-2-184-191.
14. Markova VI, Alexandrova LA, Zolotareva AA. The Russian version of the short scale of resilience: psychometric analysis using the example of samples of students, parents with many children and parents of children with disabilities. National Journal of Psychology. 2022;(1):65-75. (In Russ.) Маркова В.И., Александрова Л.А., Золотарева А.А. Русскоязычная версия краткой шкалы резилентности: психометрический анализ на примере выборок студентов, многодетных родителей и родителей детей с инвалидностью. Национальный психологический журнал. 2022;(1):65-75. doi:10.11621/npj.2022.0106.
15. Akimov AM, Novoselov AV, Lebedev EV, et al. Some factors of chronic social stress that accompany the development of cardiovascular diseases. International Journal of Heart and Vascular Diseases. 2023;11(37):45-53. (In Russ.) Акимов А.М., Новоселов А.В., Лебедев Е.В. и др. Некоторые факторы хронического социального стресса, сопутствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2023;11(37):45-53. doi:10.24412/2311-1623-2023-37-45-53.
16. Smith TW. Intimate Relationships and Coronary Heart Disease: Implications for Risk, Prevention, and Patient Management. Curr Cardiol Rep. 2022;24(6):761-74. doi:10.1007/s11886-022-01695-4.
17. Konnova EA. Psychological characteristics of people suffering from cardiovascular diseases. A young scientist. 2021;42(384):162-4. Коннова Е.А. Психологические особенности лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Молодой ученый. 2021;42(384):162-4.
18. Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. Curr Cardiol Rep. 2017;19(11):111. doi:10.1007/s11886-017-0919-x.
19. Magnusson Hanson LL, Rod NH, Vahtera J, et al. Job insecurity and risk of coronary heart disease: Mediation analyses of health behaviors, sleep problems, physiological and psychological factors. Psychoneuroendocrinology. 2020;118:104706. doi:10.1016/j.psyneuen.2020.104706.
20. Velikanov AA, Levashkevich YL, Stolyarova AA, et al. Cognitive errors and psychological characteristics of patients with coronary artery disease before coronary artery bypass surgery, depending on gender and age. Siberian Psychological Journal. 2022;83:184-203. (In Russ.) Великанов А.А., Левашкевич Ю.Л., Столярова А.А. и др. Когнитивные ошибки и психологические особенности пациентов с ишемической болезнью сердца перед коронарным шунтированием в зависимости от пола и возраста. Сибирский психологический журнал. 2022;83:184-203. doi:10.17223/17267080/83/10.
21. Semenova NA. Life success, dispositional optimism and resilience of young people with different types of educational and professional activities. Bulletin of the St. Petersburg University of the Ministry of Internal Affairs of Russia. 2023;3(99):196-208. (In Russ.) Семенова Н.А. Жизненная успешность, диспозиционный оптимизм и резилентность молодёжи с различным характером учебно-профессиональной деятельности. Вестник Санкт-Петербургского университета МВД России. 2023;3(99):196-208. doi:10.35750/2071-8284-2023-3-196-208.
22. Drozdov DS, Kashtanova TA, Toporishcheva VV, et al. Development of a methodology aimed at increasing resilience and psychological well-being based on a model of systemic self-reflection. Actual problems of mass consciousness research: Proceedings of the 7th International Scientific and Practical Conference, Penza, March 24-25, 2023. Ed. by V.V. Konstantinov. Moscow: Pero Publishing House, 2023. pp. 107-112. (In Russ.) Дроздов Д.С., Каштанова Т.А., Топорищева В.В. и др. Разработка методики, направленной на повышение резилентности и психологического благополучия, на основе модели системной саморефлексии. Актуальные проблемы исследования массового сознания. 2023;107-112. Актуальные проблемы исследования массового сознания: Материалы 7-й Международной научно-практической конференции, Пенза, 24-25 марта 2023 года. Отв. ред. В.В. Константинов. Москва: Издательство "Перо", 2023. сс. 107-112. EDN OWPFEQ.
23. Sokolova NYu, Glukhova EZ, Savelyeva EA, et al. The state of cognitive function in patients with chronic coronary artery disease after coronary artery bypass grafting. Kardiologiia. 2021;61(9):40-6. (In Russ.) Соколова Н.Ю., Голухова Е.З., Савельева Е.А. и др. Состояние когнитивной функции у больных хронической ишемической болезнью сердца после аортокоронарного шунтирования. Кардиология. 2021;61(9):40-6. doi:10.18087/cardio.2021.9.n1514.
24. Ovchinnikov AA, Sultanova AN, Kovalenko AA, et al. Resilience and ways of coping with stress in patients with coronary heart disease. Journal of Siberian Medical Sciences. 2018;(2):72-7. (In Russ.) Овчинников А.А., Султанова А.Н., Коваленко А.А. и др. Жизнестойкость и способы совладания со стрессом у пациентов с ишемической болезнью сердца. Journal of Siberian Medical Sciences. 2018;(2):72-7.
25. Xu W, Fang L, Bai H, et al. The influence of psychological factors on coronary heart disease: A review of the evidence and implications for psychological interventions. Medicine (Baltimore). 2023;102(27):e34248. doi:10.1097/MD.0000000000034248.
26. Cene CW, Beckie TM, Sims M, et al. Effects of Objective and Perceived Social Isolation on Cardiovascular and Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. J Am Heart Assoc. 2022;11(16):e026493. doi:10.1161/JAHA.122.026493.
27. Morina N, Kip A, Hoppen TH, et al. Potential impact of physical distancing on physical and mental health: a rapid narrative umbrella review of meta-analyses on the link between social connection and health. BMJ Open. 2021;11(3):e042335. doi:10.1136/bmjopen-2020-042335.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):5998
doi: 10.15829/1560-4071-2024-5998
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Влияние курения на церамидный профиль жировой ткани пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Белик Е.В.[1], Дылева Ю.А.[1], Учасова Е.Г.[1], Поддубняк А.О.[1], Сотников А.В.[1], Горбатовская Е.Е.[1,2], Долматова С.Е.[2], Груздева О.В.[1,2]

Цель. Изучить особенности церамидного профиля подкожной, эпикардиальной, периваскулярной жировой ткани (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ, соответственно) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в зависимости от курения.

Материал и методы. Спектр церамидов (Cer) в ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ пациентов с ССЗ (30 пациентов с ишемической болезнью сердца и 30 пациентов с дегенеративными неревматическими приобретенными пороками сердца) определен с использованием хромато-масс-спектрометрического комплекса высокого разрешения (жидкостной хроматограф серии Agilent 1200 ("Agilent Technologies", Германия) с масс-спектрометрическим детектором "maXis impact" (Bruker, Германия)). Биоптаты ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ получены во время оперативного вмешательства. Статистический анализ результатов проводили в программе GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

Результаты. Обнаружены ассоциации уровней Cer в висцеральной жировой ткани и курения, проявляющиеся увеличением концентрации Cer d18:1/16:0, 18:0, 24:1, 22:0. В ПЖТ курящих пациентов выявлено повышенное содержание Cer d18:1/14:0, 17:0.

Заключение. Церамидный профиль локальных жировых депо различался у курящих и некурящих пациентов с ССЗ. Полученные результаты свидетельствуют о модуляции синтеза Cer при курении и накоплении Cer преимущественно в жировой ткани эпикардиальной и периваскулярной локализации при ССЗ. Принимая во внимание широкий спектр метаболических эффектов, использование Cer в качестве биомаркеров и мишеней персонализированной терапии является перспективным для выявления лиц высокого риска и улучшения лечебно-диагностических стратегий при ССЗ.

Ключевые слова: церамиды, липидомика, жировая ткань, факторы риска, курение, ишемическая болезнь сердца.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 "Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинико-патогенетическое значение и терапевтический потенциал" (https://rscf.ru/project/22-15-20007) и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

[1]ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; [2]ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия.

Белик Е.В.* — к.м.н., н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-3996-3325, Дылева Ю.А. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-6890-3287, Учасова Е.Г. — к.м.н., с.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4321-8977, Поддубняк А.О. — лаборант-исследователь лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-7388-356X, Сотников А.В. — сердечно-сосудистый хирург, зав. кардиохирургическим отделением, ORCID: 0000-0002-1828-5652, Горбатовская Е.Е. — м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; ассистент кафедры медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Долматова С.Е. — старший лаборант кафедры медицинской биохимии, ORCID: нет, Груздева О.В. — д.м.н., доцент, профессор РАН, зав. лабораторией исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины; зав. кафедрой медицинской биохимии, ORCID: 0000-0002-7780-829X.

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

АД — артериальное давление, ВЭЖХ-МС — высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрией, ЖТ — жировая ткань, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ОХС — общий холестерин, ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ППС — приобретенные пороки сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФР — факторы риска, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, Cer — церамиды.

Рукопись получена 13.06.2024
Рецензия получена 09.09.2024
Принята к публикации 13.09.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Белик Е.В., Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Поддубняк А.О., Сотников А.В., Горбатовская Е.Е., Долматова С.Е., Груздева О.В. Влияние курения на церамидный профиль жировой ткани пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):5998. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5998. EDN NGKRKT

Effect of smoking on the ceramide profile of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases

Belik E.V.[1], Dyleva Yu.A.[1], Uchasova E.G.[1], Poddubnyak A.O.[1], Sotnikov A.V.[1], Gorbatovskaya E.E.[1,2], Dolmatova S.E.[2], Gruzdeva O.V.[1,2]

Aim. To describe ceramide profile of subcutaneous, epicardial, perivascular adipose tissue (SAT, EAT, PVAT, respectively) in patients with cardiovascular diseases (CVD) depending on smoking.

Material and methods. Ceramide (CER) profile in the SAT, EAT, PVAT of patients with CVD (30 patients with coronary artery disease and 30 patients with degenerative non-rheumatic acquired heart defects) was determined using a high-resolution chromatography mass spectrometry (Agilent 1200 series (Agilent Technologies, Germany)) with a maXis impact mass spectrometer (Bruker, Germany)). Biopsies of SAT, EAT, PVAT were obtained during surgery. Statistical analysis was performed in GraphPad Prism 8 (GraphPad Software).

Results. Associations of CER levels in visceral adipose tissue and smoking were found, manifested by an increase in the concentration of CER d18:1/16:0, 18:0, 24:1, 22:0. In the SAT of smoking patients, an increased content of Cer d18:1/14:0, 17:0 was found.

Conclusion. The ceramide profile of local fat depots differed in smoking and non-smoking patients with CVD. The obtained results indicate the modulation of CER synthesis during smoking and the accumulation of CER mainly in the EAT and PVAT in CVD. Taking into account the wide range of metabolic effects, the use of CER as biomarkers and targets for personalized therapy is promising for identifying high-risk individuals and improving therapeutic and diagnostic strategies for CVD.

Keywords: ceramides, lipidomics, adipose tissue, risk factors, smoking, coronary artery disease.

Relationships and Activities. The study was supported by the grant of the Russian Science Foundation № 22-15-20007 "Ceramide profile of heart local fat depots: clinical and pathogenetic significance and therapeutic potential" (https://rscf.ru/project/22-15-20007/) and funds from the Ministry of Science and Higher Education of Kuzbass.

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; [2]Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.

Belik E. V.* ORCID: 0000-0003-3996-3325, Dyleva Yu. A. ORCID: 0000-0002-6890-3287, Uchasova E. G. ORCID: 0000-0003-4321-8977, Poddubnyak A. O. ORCID: 0000-0001-7388-356X, Sotnikov A. V. ORCID: 0000-0002-1828-5652, Gorbatovskaya E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Dolmatova S. E. ORCID: none, Gruzdeva O. V. ORCID: 0000-0002-7780-829X.

*Corresponding author:
sionina.ev@mail.ru

Received: 13.06.2024 **Revision Received:** 09.09.2024 **Accepted:** 13.09.2024

For citation: Belik E. V., Dyleva Yu. A., Uchasova E. G., Poddubnyak A. O., Sotnikov A. V., Gorbatovskaya E. E., Dolmatova S. E., Gruzdeva O. V. Effect of smoking on the ceramide profile of adipose tissue in patients with cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):5998. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5998. EDN NGKRKT

Ключевые моменты

- Получены новые данные о взаимосвязи церамидного профиля локальных жировых депо и такого важного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, как курение.
- Обнаружены ассоциации уровней церамидов (Cer) в жировой ткани сердечной локализации (эпикардиальной и периваскулярной) и курения, проявляющиеся увеличением концентрации Cer d18:1/16:0, 18:0, 24:1, 22:0. В подкожной жировой ткани курящих пациентов выявлено повышенное содержание Cer d18:1/14:0, 17:0.

Key messages

- New data were obtained on the relationship between the ceramide profile of local fat depots and such an important risk factor for cardiovascular diseases as smoking.
- Associations were found between ceramide (CER) levels in cardiac adipose tissue (epicardial and perivascular) and smoking, manifested by an increase in the concentration of CER d18:1/16:0, 18:0, 24:1, 22:0. In the subcutaneous adipose tissue of smoking patients, an increased content of CER d18:1/14:0, 17:0 was found.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Предполагается, что это может быть обусловлено недостаточной реализацией стратегий профилактики и плохим контролем факторов риска (ФР) атеросклеротических ССЗ. В настоящее время с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ ведется активный поиск новых биомаркеров во взаимосвязи с традиционными ФР. Среди основных кардиоваскулярных ФР особое внимание уделяется курению, которое увеличивает смертность от всех причин и играет решающую роль в развитии атеросклеротических ССЗ [1].

Показано, что курящие пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) подвергаются коронарной реваскуляризации в более молодом возрасте и имеют высокую смертность по сравнению с некурящими. Кроме того, отказ от курения значительно снижает артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений уже через 24 ч, а в течение года риск повторных сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин уменьшается вдвое. Более того, отказ от курения в раннем возрасте (40 лет) приводит к снижению риска смертности на 90% [2].

Механизмы отрицательного влияния курения на сердечно-сосудистую систему активно изучаются. Курение вызывает окислительные процессы, отрицательно влияет на функцию тромбоцитов, фибринолиз, воспаление и вазомоторную функцию; все эти проатеросклеротические эффекты удваивают 10-летний риск фатальных исходов у курильщиков по сравнению с некурящими [2]. Кроме того, курение модифицирует липидный обмен, что ускоряет развитие атеросклероза [3]. Особый интерес вызывает влияние курения на церамиды (Cer), которые способны модулировать сигнальные пути, участвующие в регуляции метаболизма глюкозы, синтеза триацилглицеридов, в развитии апоптоза, фиброза и атеросклероза. Повышенные плазменные уровни Cer ассоциированы с атеросклеротическими и сопутствующими заболеваниями, включая ожирение, резистентность к инсулину и сахарный диабет [4]. Но до сих пор не определено, происходит ли модуляция Cer в ответ на типовые патологические процессы, такие как оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, гипоксия, воспаление, или же Cer активно участвуют в развитии заболеваний, вызывая дисфункциональные изменения в органах и тканях [5, 6].

Несмотря на хорошо известную взаимосвязь курения с ССЗ, а также ССЗ и липидами, влияние курения на Cer изучено недостаточно, в основном в экспериментальных исследованиях [7]. Уникальной особенностью Cer является их дифференцированное распределение и накопление в тканях, в отличие от других липидов. Однако данные о содержании Cer в жировой ткани (ЖТ) сердца и сосудов, расположенных в непосредственной близости от очага поражения, и их взаимосвязи с курением практически отсутствуют [8]. В то время как модуляция уровней Cer и их потенциальное использование в качестве биомаркеров имеет важное значение для диагностики и персонализированной терапии при ССЗ.

Цель: изучить особенности церамидного профиля подкожной, эпикардиальной, периваскулярной ЖТ (ПЖТ, ЭЖТ, ПВЖТ, соответственно) у пациентов с ССЗ в зависимости от курения.

Материал и методы

Спектр Cer локальных жировых депо определен у 60 пациентов с ССЗ (30 с ИБС и 30 с приобретенными пороками сердца (ППС)), имеющих показания для проведения прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования или операции на клапанах сердца (стеноз/недостаточность аортального и митрального клапанов). Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом организации. Обследованные пациенты подписали добровольное информированное согласие и соответствовали критериям включения и исключения, согласно ГОСТ Р 52379-2005 ("Надлежащая клиническая практика") и принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Этические принципы медицинских исследований с участием человека) с учетом изменений, принятых в 2013г, а также "Правилам клинической практики в Российской Федерации", утвержденным Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003. Критериями исключения были: отказ от проведения исследования, возраст пациентов старше 75 лет, наличие клинически значимой сопутствующей патологии.

Во время оперативного вмешательства на сердце были получены образцы ПЖТ (подкожная клетчатка нижнего угла средостенной раны), ЭЖТ (правые отделы сердца — правое предсердие и правый желудочек) и ПВЖТ (область правой коронарной артерии) массой 3-5 г, которые подвергались криогенной заморозке жидким азотом и хранению при температуре -150° С.

Приготовление образцов локальных жировых депо пациентов. Образцы ЖТ соответствующей массы гомогенизировали, вносили 700 мкл смеси, состоящей из хлороформа и метанола в соотношении 2:1 по объёму, помещали в ультразвуковую ванну на 10 мин. После чего вливали очищенную воду (440 мкл), перемешивали 5 мин на Multi-vortex V-32, центрифугировали 10 мин при 16000 об./мин. К 200 мкл нижнего органического слоя добавляли 500 мкл смеси хлороформ-метанол, перемешивали 5 мин на Multi-vortex V-32, центрифугировали 10 мин при 16000 об./мин. 400 мкл нижнего органического слоя подвергали упариванию досуха в токе азота при комнатной температуре 15 мин при помощи концентратора Organomation MULTIVAP. Полученный сухой остаток растворяли в 1000 мкл смеси изопропилового спирта и ацетонитрила 1:1 по объёму, перемешивали 5 мин на Multi-vortex V-32, центрифугировали 10 мин при 16000 об./мин. Для приготовления образца контроля качества в виалу со вставкой переносили 200 мкл супернатанта и пулировали 10 мкл каждого образца. Результаты были нормированы на степень разбавления образцов и массу навески.

Определение церамидного профиля в образцах локальных жировых депо пациентов. Для определения церамидного профиля в образцах ЖТ пациентов использовали систему высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием ионов-прекурсоров фрагмента с m/z 264 в диапазоне отношения масса/заряд от 500 до 700 (ВЭЖХ-МС). Предварительно проводили жидкостно-жидкостную экстракцию с помощью хлороформа, метанола и воды. Система ВЭЖХ-МС/МС состояла из тандемного тройного квадрупольного масс-спектрометрического детектора Sciex QTRAP 5500 (ab Sciex, США) и жидкостного хроматографа Agilent 1260 Infinity (Agilent Technologies, США). Применяли колонку ZORBAX Eclipse XDB-C18, 2,1×100 мм, 1,8 мкм (Agilent Technologies, США) с предколонкой Security Guard (Phenomenex, США). Данные обрабатывали в программе MultiQuant. Оценка церамидного профиля проведена на базе ЦКП "Клиническая масс-спектрометрия" ФГБУ "НМИЦ АГП им. В. И. Кулакова" Минздрава России.

Статистический анализ. Статистическая обработка полученных результатов была проведена с использованием пакета прикладных программ "STATISTICA 12" и "GraphPad Prism 8" (GraphPad Software). Результаты представлены в виде медианы, 25-го и 75-го процентилей. Определение межгрупповых различий проводили при помощи непараметрических критериев. Для сравнения 3 независимых групп использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим попарным сравнением при помощи U-критерия Манна-Уитни. Для сравнения 2 независимых групп применяли U-критерий Манна-Уитни. Категориальные переменные, выраженные в %, сравнивали при помощи критерия хи-квадрат или точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$ на всех этапах статистического анализ.

Результаты

Анализ клинико-анамнестической характеристики пациентов с ССЗ показал, что пациенты обследо-

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика обследованных пациентов с ССЗ

Параметр	Группа ИБС, n=30	Группа ППС, n=30	p
Мужчины, n (%)	20 (66,7)	19 (63,3)	0,063
Возраст, лет, Me (Q25;Q75)	65,5 (48,6;69,7)	60,4 (44,5;65,6)	0,082
ИМТ, кг/м^2, Me (Q25;Q75)	26,3 (22,3;30,3)	27,1 (23,5;31,4)	0,067
Курение, n (%)	17 (56,7)	8 (26,7)	0,002
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (63,3)	10 (33,3)	0,001
Дислипидемия, n (%)	15 (50,0)	5 (16,7)	0,003
ИБС в анамнезе, n (%)	22 (73,3)	13 (43,3)	0,031
ИМ в анамнезе, n (%)	23 (76,7)	0	
ОНМК, n (%)	5 (16,7)	0	
Атеросклероз других бассейнов, n (%)	7 (23,3)	0	
Нет стенокардии, n (%)	1 (3,3)	30 (100)	0,003
Стенокардия I ФК, n (%)	0	0	
Стенокардия II ФК, n (%)	13 (43,3)	0	
Стенокардия III ФК, n (%)	16 (53,3)	0	
Стенокардия IV ФК, n (%)	0	0	
ХСН I ФК, n (%)	14 (46,7)	9 (30,0)	0,062
ХСН II ФК, n (%)	5 (16,7)	25 (83,3)	0,003
ХСН III ФК, n (%)	0	0	
ХСН IV ФК, n (%)	0	0	
Атеросклероз 1 КА, n (%)	5 (16,7)	0	
Атеросклероз 2 КА, n (%)	2 (6,7)	0	
Атеросклероз 3 и более КА, n (%)	23 (76,7)	0	
Фракция выброса, %, Me (Q25;Q75)	53,5 (46,2;58,7)	51,1 (42,3;55,3)	0,048
Липидограмма			
ОХС, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	5,90 (4,13;8,52)	4,01 (3,56;5,75)	0,005
ХС-ЛВП, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	0,76 (0,50;0,93)	1,09 (0,95;1,18)	0,027
ХС-ЛНП, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	4,32 (3,45;5,66)	3,11 (1,99;3,42)	0,032
ХС-ЛОНП, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	0,60 (0,45;1,33)	0,61 (0,31;1,28)	0,137
Триглицериды, ммоль/л, Me (Q25;Q75)	2,46 (1,93;2,95)	1,92 (1,56;2,33)	0,083
Индекс атерогенности, Me (Q25;Q75)	4,61 (2,85;5,68)	2,41 (1,97;2,83)	0,015
Терапия на госпитальном этапе			
Аспирин, n (%)	26 (86,6)	0	
Клопидогрел, n (%)	4 (13,3)	0	
Варфарин, n (%)	0	26 (86,7)	
β-блокаторы, n (%)	28 (93,3)	27 (90,0)	0,085
иАПФ, n (%)	25 (83,3)	24 (80,0)	0,317
Статины, n (%)	30 (100)	24 (80,0)	0,095
Блокаторы Са-каналов, n (%)	22 (73,3)	20 (66,7)	0,065
Нитраты, n (%)	2 (6,7)	3 (10,0)	0,231
Диуретики, n (%)	25 (83,3)	24 (80)	0,086

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарная артерия, ОНМК — острое нарушения мозгового кровообращения, ППС — приобретенные пороки сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛОНП — холестерин липопротеинов очень низкой плотности.

ванных групп были сопоставимы по возрасту и полу. Анализируемые группы преимущественно состояли из мужчин (табл. 1). Средний возраст пациентов с ИБС составил 65,5 (48,6;69,7) лет, в группе с ППС — 60,4 (44,5;65,6) лет. Пациенты обеих групп имели избыточную массу тела, о чем свидетельствуют значения индекса массы тела в пределах от 25 до 29,9. В анамнезе были зарегистрированы такие модифицируемые ФР, как курение, определяемое как курение по крайней мере 1 сигареты в день в прошлом году; артериальная гипертензия (систолическое АД >140 мм рт.ст., диастолическое АД >90 мм рт.ст.); дислипидемия, установленная на основании ранее зафиксированного в течение как минимум 1 года повышения общего холестерина (ОХС) в сыворотке крови >200 мг/дл, триацилглицериды >200 мг/дл или холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) >150 мг/дл или применения гиполипидемических средств. Так, лица с атеросклеротическим поражением коронарных артерий в среднем 2 раза чаще курили и страдали артериальной гипертензией по сравнению с пациентами с пороками сердца. Нарушения липидного обмена в группе ИБС встречались в 3 раза чаще и характеризовались более высоким содержанием ОХС, ХС-ЛНП и индекса атерогенности в сравнении с группой ППС, при этом уровень холестерина липопротеинов высокой плотности напротив был в 1,4 раза ниже (табл. 1). Инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения в анамнезе и мультифокальный атеросклероз встречались только в группе с коронарогенной патологией. Пациенты данной группы страдали стенокардией II и III функционального класса (ФК), хронической сердечной недостаточностью, преимущественно I ФК, в то время как пациенты с ППС в большей степени страдали хронической сердечной недостаточностью II ФК. Систолическая функция левого желудочка была оценена по фракции выброса (ФВ) левого желудочка по Тейхольцу. В группе ИБС ФВ соответствовала сохраненной и составила 53,5 (46,2;58,7)%, среди лиц с ППС ФВ была несколько снижена — 51,1 (42,3;55,3)%.

На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию согласно рекомендациям Минздрава России (2020) и Европейского общества кардиологов (2020) (табл. 1).

При изучении церамидного спектра ПЖТ, ЭЖТ и ПВЖТ пациентов с ССЗ выявлены следующие виды Cer: насыщенные Cer d18:1/14:0, Cer d18:1/16:0, Cer d18:1/18:0, Cer d18:1/20:0, Cer d18:1/22:0, Cer d18:1/23:0, Cer d18:1/24:0, Cer d18:1/26:0, ненасыщенный Cer d18:1/24:1 и полиненасыщенные Cer d18:1/22:2, Cer d18:1/22:4, Cer d18:1/22:5. Основанием обнаруженных Cer был C18-сфингозин (d18:1), что совпадает с данными литературы [9].

При оценке концентрации Cer в ЖТ пациентов с ССЗ в зависимости от курения получено, что

Таблица 2

Оценка концентрации Cer в экстрактах липидов тканей локальных жировых депо пациентов с ССЗ в зависимости от курения, нг/мл

Церамиды	Некурящие пациенты, n=40			Курящие пациенты, n=20			p_m
	ПЖТ	ЭЖТ	ПВЖТ	ПЖТ	ЭЖТ	ПВЖТ	
	1	2	3	4	5	6	
Cer d18: 1/14:0, нг/мл	1,66 (0,94;1,95)	2,33 (1,89;2,79)	2,17 (1,53;2,54)	2,04 (1,82;2,32)	2,84 (2,05;3,16)	2,39 (1,66;3,55)	$p_{1,4}$=0,000015
	p_k=0,005 $p_{m1,2}$=0,0013			p_k=0,003 $p_{m4,5}$=0,012			
Cer d18: 1/16:0, нг/мл	40,47 (24,65;55,37)	50,53 (39,49;72,80)	59,84 (55,44;77,18)	45,71 (43,51;56,09)	85,51 (70,72;91,46)	96,01 (59,85;166,84)	$p_{2,5}$=0,001 $p_{3,6}$=0,003
	p_k=0,025 $p_{m1,3}$=0,0018			p_k=0,033 $p_{m4,6}$=0,035			
Cer d18: 1/17:0, нг/мл	2,18 (1,95;2,48)	2,29 (1,96;2,61)	2,25 (2,01;2,93)	2,62 (2,49;3,2)	2,85 (2,30;3,26)	2,46 (1,96;3,28)	$p_{1,4}$=0,0011
	$p_k \geqslant 0,05$			$p_k \geqslant 0,05$			
Cer d18: 1/17:2, нг/мл	3,43 (1,89;5,87)	7,89 (5,42;8,39)	6,81 (6,24;7,63)	3,41 (2,92;4,77)	10,56 (9,47;13,98)	12,85 (9,14;16,31)	$p_{2,5}$=0,0001 $p_{3,6}$=0,006
	p_k=0,0031 $p_{m1,2}$=0,02			p_k=0,0006 $p_{m4,5}$=0,015 $p_{m4,6}$=0,011			
Cer d18: 1/18:0, нг/мл	8,88 (4,94;16,63)	19,18 (14,92;25,60)	20,17 (17,46;23,63)	9,39 (8,57;11,88)	28,32 (24,02;35,91)	34,95 (26,95;45,21)	$p_{2,5}$=0,0002 $p_{3,6}$=0,0011
	p_k=0,011 $p_{m1,2}$=0,004 $p_{m1,3}$=0,001			p_k=0,006 $p_{m4,5}$=0,0031 $p_{m4,6}$=0,002			
Cer d18: 1/20:0, нг/мл	11,28 (5,52;19,58)	19,49 (12,78;25,49)	17,15 (13,36;21,65)	8,59 (8,42;10,75)	25,77 (20,27;28,70)	22,00 (15,42;32,58)	$p \geqslant 0,05$
	$p_k \geqslant 0,05$			p_k=0,005 $p_{m4,5}$=0,007 $p_{m4,6}$=0,0011			
Cer d18: 1/22:0, нг/мл	114,75 (93,80;141,91)	73,98 (54,94;112,80)	91,11 (50,22;147,92)	121,27 (80,63;148,05)	112,73 (90,57;174,90)	126,22 (105,22;178,93)	$p_{2,5}$=0,006 $p_{3,6}$=0,003
	p_k=0,008 $p_{m1,2}$=0,003			$p_k \geqslant 0,05$			
Cer d18: 1/22:2, нг/мл	13,90 (6,23;15,43)	10,33 (7,16;13,37)	12,14 (5,79;15,46)	9,28 (8,71;10,49)	12,44 (10,84;14,80)	15,70 (11,22;19,98)	$p_{1,4}$=0,03
	$p_k \geqslant 0,05$			p_k=0,003 $p_{m4,6}$=0,017			
Cer d18: 1/22:4, нг/мл	3,51 (2,47;3,97)	3,17 (2,93;5,28)	4,62 (3,25;5,05)	3,17 (2,93;5,28)	3,79 (3,53;4,61)	4,03 (3,34;5,11)	$p \geqslant 0,05$
	$p_k \geqslant 0,05$			$p_k \geqslant 0,05$			
Cer d18: 1/22:5, нг/мл	5,50 (3,7;7,66)	5,35 (4,00;6,64)	6,27 (4,81;10,25)	5,90 (4,51;6,92)	7,74 (6,95;12,61)	9,98 (7,62;12,99)	$p_{2,5}$=0,00014
	$p_k \geqslant 0,05$			p_k=0,0042 $p_{m4,6}$=0,021			
Cer d18: 1/23:0, нг/мл	26,97 (9,63;27,18)	19,25 (14,11;21,02)	21,57 (11,13;31,75)	17,25 (12,12;21,32)	21,73 (17,86;25,97)	28,83 (20,11;37,30)	$p_{1,4}$=0,004 $p_{3,6}$=0,03
	$p_k \geqslant 0,05$			p_k=0,0027 $p_{m4,6}$=0,033			
Cer d18: 1/24:0, нг/мл	66,12 (52,87;98,49)	78,04 (57,20;117,05)	90,02 (73,59;113,54)	59,42 (56,75;62,66)	82,37 (71,99;96,51)	93,69 (83,09;127,69)	$p \geqslant 0,05$
	$p_k \geqslant 0,05$			p_k=0,0013 $p_{m4,6}$=0,002			
Cer d18: 1/24:1, нг/мл	114,33 (88,41;131,69)	125,35 (95,75;142,92)	145,38 (126,38;231,37)	136,91 (107,83;144,13)	193,94 (140,21;275,54)	231,83 (171,33;295,36)	$p_{2,5}$=0,0003 $p_{3,6}$=0,0011
	p_k=0,0022 $p_{m1,3}$=0,0005			p_k=0,003 $p_{m4,5}$=0,031 $p_{m4,6}$=0,023			
Cer d18:1/26:0, нг/мл	0,92 (0,67;1,85)	0,75 (0,63;1,36)	1,42 (1,26;1,81)	1,00 (0,74;1,31)	0,76 (0,61;1,34)	1,52 (0,94;2,20)	$p \geqslant 0,05$
	p_k=0,004 $p_{m2,3}$=0,006			p_k=0,0007 $p_{m5,6}$=0,005			

Сокращения: ПВЖТ — периваскулярная жировая ткань, ПЖТ — подкожная жировая ткань, ЭЖТ — эпикардиальная жировая ткань, Cer — церамиды, P_k — уровень статистический значимости, критерий Краскела-Уоллиса, P_m — уровень статистический значимости, критерий Манна-Уитни с поправкой.

в ЭЖТ некурящих лиц уровни Cer d18:1/14:0, 17:2 были выше, чем в ПЖТ (в 1,4 раза, p=0,0013 и в 2,3 раза, p=0,02, соответственно). Содержание Cer d18:1/18:0 в ЭЖТ и ПВЖТ было двукратно увеличено по сравнению с ПЖТ (p=0,004 и p=0,001, соответственно).

В ПВЖТ наблюдалось повышение Cer d18:1/16:0 и 24:1 относительно ПЖТ (в 1,5 раза, p=0,0018 и 1,3 раза, p=0,0005), 26:0 относительно ЭЖТ (в 1,9 раза, p=0,006). ЭЖТ курящих пациентов характеризовалась увеличенной концентрацией Cer d18:1/14:0 по сравнению с ПЖТ (в 1,4 раза, p=0,012). В ЭЖТ и ПВЖТ уровни Cer d18:1/17:2, 18:0, 20:0, 24:1 были выше, чем в ПЖТ (в 3,1 раза, p=0,015 и 3,8, p=0,011; в 3 раза, p=0,0031 и 3,7 раза, p=0,002; в 3,0 раза, p=0,007 и 2,6 раза, p=0,0011; в 1,4 раза, p=0,031 и в 1,7 раза, p=0,023, соответственно). В ПВЖТ отмечалось повышенное содержание Cer d18:1/16:0, 22:2, 22:5, 23:0, 24:0 относительно ПЖТ (в 2,1 раза, p=0,035; в 1,7 раза, p=0,017; в 1,7 раза, p=0,021; в 1,7 раза, p=0,033; в 1,6 раза, p=0,002, соответственно) и 26:0 относительно ЭЖТ (в 2 раза, p=0,005) (табл. 2).

Были выявлены следующие межгрупповые различия: в ПЖТ курящих пациентов наблюдалось более высокое содержание Cer d18:1/14:0 и 17:0 (в 1,2 раза, p=0,000015 и p=0,0011) и снижение 22:2 и 23:0 (в 1,5 раза, p=0,03 и в 1,6 раза, p=0,004) по сравнению с некурящими, в ЭЖТ курящих лиц — более высокий уровень Cer 22:5 (в 1,4 раза, p=0,00014), в ПВЖТ — 23:0 (в 1,6 раза, p=0,03) относительно некурящих лиц. В ЭЖТ и ПВЖТ курящих пациентов уровни следующих Cer были выше, чем у некурящих: Cer d18:1/16:0 в 1,7 раза (p=0,001) и в 1,6 раза (p=0,003), 17:2 в 1,3 раза (p=0,0001) и 1,9 раза (p=0,006), 18:0 в 1,5 раза (p=0,0002) и в 1,7 раза (p=0,0011), 22:0 в 1,5 раза и 1,4 раза (p=0,006, p=0,003), 24:1 в 1,5 раза и 1,6 раза (p=0,0003, p=0,0011), соответственно (табл. 2).

Обсуждение

В проведенном нами исследовании выявлено специфическое обогащение ЭЖТ курящих пациентов полиненасыщенными Cer d18:1/22:5, ПВЖТ — насыщенными Cer d18:1/23:0 относительно некурящих лиц. В ЭЖТ и ПВЖТ курящих пациентов уровни Cer d18:1/16:0, 17:2, 18:0, 22:0, 24:1 были выше, чем у некурящих лиц. ПЖТ курящих пациентов характеризовалась высоким содержанием Cer d18:1/14:0 и 17:0 и снижением 22:2 и 23:0 по сравнению с некурящими.

Большинство исследований влияния курения на уровни Cer выполнены в плазме/сыворотке крови. В то время как данные о содержании Cer в ЖТ сердца и сосудов и их взаимосвязи с курением у людей практически отсутствуют. Ранее проведенные экспериментальные работы показали накопление Cer, цереброзидов, фосфолипидов и различных сфингоидных оснований — метаболитов пути синтеза Cer *de novo* в плазме мышей ApoE-/- (хорошо зарекомендовавшей себя мышиной модели атерогенеза человека), подвергшихся воздействию сигаретного дыма [10].

Аналогичные результаты о повышении плазменных уровней Cer продемонстрировали и другие исследователи. Cruickshank-Quinn CI, et al. (2014) определяли, вызывает ли сигаретный дым изменения метаболического профиля липидов у мышей, а также их постоянство после прекращения курения. Показано увеличение Cer d18:1/20:0 и галабиозилцерамидов d18:1/25:0 при применении сигаретного дыма. После прекращения влияния сигаретного дыма их уровни снижались, но были повышены по сравнению с группой контроля, которые подвергались воздействию воздуха [11]. Воздействие сигаретного дыма в течение 3 мес. приводило к значительному повышению отношения Cer d18:1/24:0 и Cer d18:1/24:1 к Cer d18:1/18:0 в плазме, печени, легких и брюшной аорте мышей [12].

Boué S, et al. (2012) показали накопление Cer в стенке аорты мышей ApoE-/-, но накопление эфиров ХС пропорционально превышало накопление Cer. Поскольку было показано значительное увеличение относительной доли дигидро-церамидов и дигидро-сфингомиелинов в аорте мышей, подвергшихся воздействию сигаретного дыма, предполагают, что курение индуцирует синтез Cer *de novo* в стенке сосудов [10].

Считается, что длинноцепочечные Cer (C14-22) оказывают неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему, в то время как очень длинноцепочечные Cer (C23:0-C26:0), напротив, обладают кардиопротективным действием [13, 14]. Одним из объяснений такого мнения служит предположение о способности Cer C16:0 хорошо смешиваться с холестерином, влиять на функциональность липидных рафтов и активировать как внутренние, так и внешние пути апоптоза. Cer C24:0 не смешивается должным образом с холестерином, что может объяснить его протективный эффект [15].

Обращает на себя внимание увеличение уровня Cer с двойными связями в ЖТ у курящих пациентов, что может сделать их более восприимчивыми к окислительному стрессу [16]. Действительно, показано, что Cer с двойной связью (ненасыщенные) ведут себя иначе, чем насыщенные: Cer 24:0 обладает защитными эффектами в отношении сердечно-сосудистых событий в отличие от Cer 24:1. Показано, что большинство жирных кислот, подвергающихся β-окислению в сердце, представляют собой мононенасыщенные жирные кислоты [17]. Возможным объяснением считается дисрегуляция метаболизма Cer при ССЗ [18].

Ограничения исследования. 1. Проведенное исследование одноцентровое. 2. Размер выборки невелик. 3. Отсутствие условно здоровых лиц в качестве группы сравнения. 4. Необходимо сопоставление результатов сфинголипидомного профилирования и результатов экспрессии генов ферментов, метабо-

лизирующих сфинголипиды в жировых депо сердца и коронарных сосудов, у пациентов с ССЗ, что даст более полную картину о влиянии курения на метаболизм сфинголипидов, Cer в частности, и является целью будущей работы.

Заключение

Таким образом, локальные жировые депо пациентов с ССЗ отличались по уровню Cer в зависимости от курения. Полученные результаты свидетельствуют о модуляции синтеза Cer и их накоплении преимущественно в ЖТ эпикардиальной и периваскулярной локализации у курящих пациентов. Наблюдаемые изменения могут быть обусловлены рядом причин: избыток жирных кислот, гипоксия, воспаление, активация Toll-like рецепторов (TLR) 4 типа на адипоцитах. Принимая во внимание широкий спектр метаболических эффектов, использование Cer в качестве биомаркеров и мишеней персонализированной терапии является перспективным для выявления лиц высокого риска и улучшения лечебно-диагностических стратегий при ССЗ, имеет огромные перспективы для лечения широкого спектра сердечно-сосудистых патологий.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-15-20007 "Церамидный профиль локальных жировых депо сердца: клинико-патогенетическое значение и терапевтический потенциал" (https://rscf.ru/project/22-15-20007) и средств Министерства науки и высшего образования Кузбасса.

Литература/References

1. Noothi SK, Ahmed MR, Agrawal DK. Residual risks and evolving atherosclerotic plaques. Mol Cell Biochem. 2023;478(12):2629-43. doi:10.1007/s11010-023-04689-0.
2. Gallucci G, Tartarone A, Lerose R, et al. Cardiovascular risk of smoking and benefits of smoking cessation. J Thorac Dis. 2020;12(7):3866-76. doi:10.21037/jtd.2020.02.47.
3. Ma B, Chen Y, Wang X, et al. Cigarette smoke exposure impairs lipid metabolism by decreasing low-density lipoprotein receptor expression in hepatocytes. Lipids Health Dis. 2020;19(1):88. doi:10.1186/s12944-020-01276-w.
4. Mantovani A, Dugo C. Ceramides and risk of major adverse cardiovascular events: A meta-analysis of longitudinal studies. J Clin Lipidol. 2020;14(2):176-85. doi:10.1016/j.jacl.2020.01.005.
5. Poss AM, Summers SA. Too much of a good thing? An evolutionary theory to explain the role of ceramides in nafld. Front. Endocrinol. 2020;11:505. doi:10.3389/fendo.2020.00505.
6. Brel NK, Gruzdeva OV, Kokov AN, et al. Relationship of coronary calcinosis and local fat deposts in patients with coronary artery disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2022;11(3):51-63. (In Russ.) Брель Н. К., Груздева О. В., Коков А. Н. и др. Взаимосвязь кальциноза коронарных артерий и локальных жировых депо у пациентов с ишемической болезнью сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2022;11(3):51-63. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-3-51-63.
7. Belik EV, Dyleva YuA, Gruzdeva OV. Ceramides: correlation with cardiovascular risk factors. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2023;38(1):28-36. (In Russ.) Белик Е. В., Дылева Ю. А., Груздева О. В. Церамиды: взаимосвязь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2023;38(1):28-36. doi:10.29001/2073-8552-2023-38-1-28-36.
8. Gruzdeva OV, Dyleva YuA, Belik EV, et al. Expression of Ceramide-Metabolizing Enzymes in the Heart Adipose Tissue of Cardiovascular Disease Patients. Int. J. Mol. Sci. 2023;24:9494. doi:10.3390/ijms24119494.
9. Zheng W, Kollmeyer J, Symolon H, et al. Ceramides and other bioactive sphingolipid backbones in health and disease: lipidomic analysis, metabolism and roles in membrane structure, dynamics, signaling and autophagy. Biochim Biophys Acta. 2006;1758(12):1864-84. doi:10.1016/j.bbamem.2006.08.009.
10. Boué S, Tarasov K, Jänis M, et al. Modulation of atherogenic lipidome by cigarette smoke in apolipoprotein E-deficient mice. Atherosclerosis. 2012;225(2):328-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2012.09.032.
11. Cruickshank-Quinn CI, Mahaffey S, Justice MJ, et al. Transient and persistent metabolomic changes in plasma following chronic cigarette smoke exposure in a mouse model. PLoS One. 2014;9(7):e101855. doi:10.1371/journal.pone.0101855.
12. Lavrynenko O, Titz B, Dijon S, et al. Ceramide ratios are affected by cigarette smoke but not heat-not-burn or e-vapor aerosols across four independent mouse studies. Life Sci. 2020;263:118753. doi:10.1016/j.lfs.2020.118753.
13. Summers SA, Chaurasia B, Holland WL. Metabolic Messengers: Ceramides. Nat. Metab. 2019;1(11):1051-8. doi:10.1038/s42255-019-0134-8.
14. Turpin SM, Nicholls HT, Willmes DM, et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. Cell Metab. 2014;20:678-86. doi:10.1016/j.cmet.2014.08.002.
15. Grosch S, Schiffmann S, Geisslinger G. Chain length-specific properties of ceramides. Prog. Lipid Res. 2012;51:50-62. doi:10.1016/j.plipres.2011.11.001.
16. Pamplona R. Membrane phospholipids, lipoxidative damage and molecular integrity: a causal role in aging and longevity. Biochim Biophys Acta. 2008;1777(10):1249-62. doi:10.1016/j.bbabio.2008.07.003.
17. Dobrzyn P, Pyrkowska A, Jazurek M, et al. Increased availability of endogenous and dietary oleic acid contributes to the upregulation of cardiac fatty acid oxidation. Mitochondrion. 2012;12(1):132-7. doi:10.1016/j.mito.2011.05.007.
18. Laaksonen R, Ekroos K, Sysi-Aho M, et al. Plasma ceramides predict cardiovascular death in patients with stable coronary artery disease and acute coronary syndromes beyond LDL-cholesterol. N Engl J Med. 2007;356(15):1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6000
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6000
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Связь клинического и амбулаторного артериального давления с различными стратегиями совладания со стрессом у лиц молодого возраста

Юферева Ю. М., Наумов Я. А., Тимофеев Р. Г., Шевченко А. О.

Цель. Изучить связь показателей клинического и амбулаторного артериального давления (АД) с различными стратегиями совладания со стрессом у практически здоровых молодых лиц.

Материал и методы. Дизайн поперечного исследования предусматривал включение лиц I или II групп здоровья в возрасте от 20 до 29 лет с уровнем офисного АД <140/90 мм рт.ст. Всем лицам, включенным в исследование, выполняли офисное измерение АД и суточное мониторирование АД (СМАД). Для определения частоты использования копинг-стратегий применялся валидированный опросник "Стратегии совладающего поведения". Для статистических расчетов использовалась программа "Статтех", версия 4.0.6 (Россия).

Результаты. В исследование включены 347 участников, из них 101 (29,1%) — мужского пола; медиана возраста составила 22 (21-23) года. Установлены линейные зависимости клинического АД и различных показателей СМАД с тремя стратегиями совладания со стрессом: конфронтацией, избеганием (бегством) и поиском социальной поддержки. Частота использования конфронтации коррелировала с наибольшим количеством параметров, причем как офисных, так и определяемых с помощью СМАД. Отмечалась прямая зависимость конфронтации с клиническим систолическим АД (САД) (ρ=0,109; p=0,042) и диастолическим АД (ДАД) (ρ=0,174; p=0,001), а также среднесуточным САД (ρ=0,120; p=0,025) и среднедневным САД (ρ=0,128; p=0,017). Частота использования стратегии избегания (бегства) также прямо коррелировала с уровнем клинического ДАД (ρ=0,158; p=0,003); при увеличении ее использования на 1 балл клиническое ДАД повышается на 0,13 мм рт.ст. В то же время установлена обратная линейная зависимость стратегии поиска социальной поддержки и ночного ДАД (ρ=-0,112; p=0,036), и при увеличении частоты ее использования на 1 балл ожидается уменьшение средненочного ДАД на 0,07 мм рт.ст.

Заключение. У лиц молодого возраста уровень клинического и амбулаторного АД линейно зависит от частот использования трех моделей совладающего поведения: конфронтации, избегания (бегства) и поиска социальной поддержки.

Ключевые слова: артериальная гипертония, суточное мониторирование артериального давления, стратегии совладания, молодой возраст, стресс.

Отношения и деятельность: нет.

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

Юферева Ю. М.* — к.м.н., доцент кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, ORCID: 0000-0003-4274-0667, Наумов Я. А. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, ORCID: 0000-0002-2718-0641, Тимофеев Р. Г. — студент 6 курса лечебного факультета, ORCID: 0009-0000-2468-2200, Шевченко А. О. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Института непрерывного образования и профессионального развития, ORCID: 0000-0003-4719-9486.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
yulija74@bk.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ФР — фактор риска, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Рукопись получена 13.06.2024
Рецензия получена 01.07.2024
Принята к публикации 25.08.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Юферева Ю. М., Наумов Я. А., Тимофеев Р. Г., Шевченко А. О. Связь клинического и амбулаторного артериального давления с различными стратегиями совладания со стрессом у лиц молодого возраста. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6000. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6000. EDN YMRNRA

Relationship between office and ambulatory blood pressure and various stress coping strategies in young adults

Yufereva Yu. M., Naumov Ya. A., Timofeev R. G., Shevchenko A. O.

Aim. To study the relationship between office and ambulatory blood pressure (BP) and various stress coping strategies in healthy young adults.

Material and methods. The design of the cross-sectional study included individuals of health status groups I or II aged 20 to 29 years with office BP <140/90 mm Hg. All individuals included in the study underwent office BP measurement and 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM). To determine the frequency of coping strategies, a Ways of Coping Questionnaire was used. For statistical analysis, the Stattech program, version 4.0.6 (Russia) was used.

Results. The study included 347 participants, including 101 (29,1%) males; the median age was 22 (21-23) years. Linear dependencies were established between office BP and various ABPM parameters with three stress coping strategies: confrontation, avoidance, and seeking social support. The frequency of confrontation correlated with the greatest number of parameters, both assessed in office BP and ABPM. A direct dependence was noted between confrontation and office systolic blood pressure (SBP) (ρ=0,109; p=0,042) and diastolic blood pressure (DBP) (ρ=0,174; p=0,001), as well as average 24-hour SBP (ρ=0,120; p=0,025) and average day-time SBP (ρ=0,128; p=0,017). The avoidance frequency also directly correlated with the level of office DBP (ρ=0,158; p=0,003). With an increase in avoidance use by 1 point, clinical DBP increases by 0,13 mm Hg. At the same time, an inverse linear relationship was established between the strategy of seeking social support and night-time DBP (ρ=-0,112; p=0,036). With an increase in the frequency of seeking social support by 1 point, a decrease in the average night-time DBP by 0,07 mm Hg is expected.

Conclusion. In young people, the level of office and outpatient BP linearly depends on the frequencies of using three models of coping behavior: confrontation, avoidance, and seeking social support.

Keywords: hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, coping strategies, young age, stress.

Relationships and Activities: none.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Yufereva Yu. M.* ORCID: 0000-0003-4274-0667, Naumov Ya. A. ORCID: 0000-0002-2718-0641, Timofeev R. G. ORCID: 0009-0000-2468-2200, Shevchenko A. O. 0000-0003-4719-9486.

*Corresponding author:
yulija74@bk.ru

Received: 13.06.2024 **Revision Received:** 01.07.2024 **Accepted:** 25.08.2024

For citation: Yufereva Yu. M., Naumov Ya. A., Timofeev R. G., Shevchenko A. O. Relationship between office and ambulatory blood pressure and various stress coping strategies in young adults. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6000. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6000. EDN YMRNRA

Ключевые моменты

Что уже известно о предмете исследования?

- Ранее проведенные исследования связи артериальной гипертонии и стратегий совладания со стрессом включали преимущественно пациентов среднего и пожилого возраста с устоявшимися поведенческими стереотипами, и они продемонстрировали противоречивые результаты.

Что нового?

- У лиц молодого возраста уровень клинического и амбулаторного артериального давления прямо зависит от частоты использования таких стратегий совладания со стрессом, как конфронтация и избегание (бегство), и обратно — от копинга поиска социальной поддержки.

Возможный вклад в клиническую практику

- Программы ранней профилактики артериальной гипертонии наряду с традиционными рекомендациями по коррекции образа жизни дополнительно могут включать обучение совладанию со стрессом.

Key messages

What is already known about the subject?

- Prior studies on the relationship between hypertension and stress coping strategies included mainly middle-aged and elderly patients with established behavioral stereotypes, and they demonstrated contradictory results.

What might this study add?

- In young people, the level of clinical and ambulatory blood pressure directly depends on the frequency of using such stress coping strategies as confrontation and avoidance (escape) and vice versa — on coping by seeking social support.

How might this impact on clinical practice?

- Early prevention programs for hypertension, along with traditional recommendations for lifestyle correction, may additionally include stress coping training.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из главных факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых событий и ведущей причиной преждевременной смертности во всем мире [1]. Известно, что психологический стресс ассоциируется с повышенным риском АГ [2]. В документе Европейского общества по гипертонии (European Society of Hypertension, ESH; 2023г) по ведению пациентов с АГ целый раздел посвящен теме управления стрессом, при этом рекомендациям о возможности снижения стресса с помощью контролируемых дыхательных тренировок, упражнениям на осознанность и медитации впервые присвоен II класс доказательств [3]. Фундаментальные и клинические аспекты взаимосвязи сердечно-сосудистых заболеваний и особенностей психологического статуса изучаются отдельной областью медицинской науки — психокардиологией [4]. Вопрос о влиянии того, как человек справляется со стрессом (копинг-стратегии или стратегии совладания со стрессом) на формирование АГ и, в особенности, на клиническое артериальное давление (АД) и различные параметры, определяемые с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), является менее определенным. Использование эффективных стратегий преодоления стресса может снизить негативное воздействие стресса на сердечно-сосудистую систему [5].

В некоторых исследованиях оценивалась взаимосвязь между стратегиями совладания со стрессом, повышенным уровнем АД и здоровьем сердечно-сосудистой системы, однако были получены противоречивые результаты. Установлено, что эмоционально-ориентированные модели совладающего поведения чаще ассоциируются с АГ [6, 7]. В крупном исследовании Casagrande M, et al. (2019) подтверждается взаимосвязь между стратегиями совладания со стрессом и АГ и подчеркивается, что пациенты с АГ и заболеваниями сердца реже используют адаптивные копинг-стратегии [8]. Имеются данные о том, что положительная переоценка ассоциируется с более низкой распространенностью повышенного АД, которое оценивалось с помощью домашней

методики измерения давления (отношение шансов (ОШ) 0,60, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,40-0,88, p=0,009) [9]. С другой стороны, в работе Adoma PO, et al. (2023) показано, что пациенты с АГ чаще применяют эмоционально-ориентированные стратегии (61,2%), но частота использования проблемно-ориентированных моделей совладания была всего на 2,7% ниже (58,5%) [10].

К сожалению, в вышеуказанных статьях использовались разные опросники (Stress and Coping Inventory [5], Coping Inventory for Stressful Situations [6, 8, 10], Coping Orientation to Problems Experienced Inventory [7, 9] и др.), выделялись различные группы пациентов и были получены противоречивые результаты, поэтому было бы не вполне корректно с полной уверенностью говорить об общих тенденциях связи стратегий совладания со стрессом с клиническим АД и тем более с параметрами СМАД. В первую очередь обращает на себя внимание, что ни в одной статье не исследовалась взаимосвязь АД со всеми восемью классическими стратегиями, предложенными основоположником теории совладания со стрессом Р. Лазарусом. В большинстве публикаций стратегии совладания со стрессом разделялись только на проблемно- и эмоционально-ориентированные. В некоторых публикациях добавлялась стратегия избегания, направленная на попытки избежать стрессовой ситуации или переключиться на различные виды досуга. В работе Nyklícek I, et al. (2009) копинг-стратеги подразделялись на социальную поддержку, активные копинги и положительную переоценку, что также затрудняет сопоставление результатов, полученных в разных работах [9].

Следует также отметить, что дизайн большинства работ предполагал включение лиц среднего и пожилого возраста с уже имеющейся АГ и сформировавшимися психологическими стереотипами. В последнюю декаду отмечается увеличение доли лиц молодого возраста с повышением АД [3]. Важно отметить, что для них характерна недостаточная информированность и более низкий уровень диагностики АГ, т.к. врачи недооценивают их, считая лицами с низким сердечно-сосудистым риском [11]. Кроме того, молодой возраст характеризуется неустойчивостью и формированием основных поведенческих и психологических стереотипов. В связи с вышеизложенным, целью исследования являлась оценка связи показателей клинического и амбулаторного АД с различными стратегиями совладания со стрессом у лиц молодого возраста без хронических неинфекционных заболеваний.

Материал и методы

В настоящее кросс-секционное исследование в 2022-2023гг было включено 347 участников в возрасте 20-29 лет, которые были ординаторами или студентами-медиками V-VI курсов I или II групп здоровья[1] с нормальным уровнем "офисного" АД (<140/90 мм рт.ст.). Дизайн исследования и критерии исключения подробно описаны в предыдущей публикации [12]. Все участники подписали информированное добровольное согласие, протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Всем участникам проводилось трехкратное "офисное" измерение уровня АД в положении сидя через 5 мин отдыха с помощью автоматического электронного сфигмоманометра Omron M6 (Япония) с определением среднего значения из двух последних измерений, а также СМАД с использованием носимого монитора АД системы "CONTEC™ ABPM50" (Китай). Манжету монитора надевали на плечо не доминирующей руки, а сам прибор закрепляли в чехол с поясным и плечевым ремнями для регистратора. Все участники получили инструкции о правильном ношении прибора для амбулаторного мониторинга АД. При этом анализировались такие показатели СМАД, как средние значения систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД) за сутки, день и ночь, средняя частота сердечных сокращений (ЧСС); максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток; суточный индекс (степень снижения САД и ДАД в ночные часы)[2].

В индивидуальных регистрационных картах участников отмечались пол, возраст, рост, масса тела, расчет индекса массы тела (ИМТ), окружность талии, семейный анамнез АГ, наличие повышенного АД в анамнезе, а также информация о поведенческих ФР. Курением считается выкуривание ⩾1 обычной сигареты, электронной сигареты или системы нагревания табака в сутки. Предельно допустимым считалось потребление алкоголя <100 гр в пересчете на этанол в неделю [13]. Уровень физической активности оценивался при помощи "Короткого международного опросника по физической активности" [14]. Сумма <21 балла соответствовала гиподинамии. ИМТ, равный 25-29,9 и ⩾30 кг/м^2, свидетельствовал, соответственно, об избыточной массе тела и ожирении. Окружность талии ⩾94 см у мужчин и ⩾80 см у женщин оценивалась как наличие абдоминального ожирения. Если сумма баллов при оценке выраженности психоэмоционального стресса, определявшейся при помощи валидированной "Шкалы воспринимаемого стресса-10", была >24 баллов, то уровень воспринимаемого стресса считался высоким [15]. Для психологической диагностики моделей

[1] Приказ Минздрава РФ от 27 апреля 2021 года № 404н "Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определенных групп взрослого населения".

[2] Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. 2020 г. 138 с.

Таблица 1

Клинические характеристики, частоты использования различных стратегий совладания со стрессом и особенности параметров СМАД у лиц молодого возраста

Показатели	M±CO/Me	95% ДИ/Q_1-Q_3	min	max
Возраст, годы	22	21-23	20	29
Офисное САД, мм рт.ст.	115	109-123	93	139
Офисное ДАД, мм рт.ст.	71	66-78	55	89
ЧСС в покое, уд./мин	78	73-84	54	103
Индекс массы тела, кг/м^2	20,9	19,2-23,1	15,0	37,4
Окружность талии, см	70	64-78	56	128
Уровень физической активности, балл	22	16-27	2	43
Частота использования стратегий совладания со стрессом				
Избегание (бегство), балл	53,50±9,48	52,5-54,5	28,0	78,0
Планирование решения, балл	53,00	45,0-60,0	21,0	71,0
Дистанцирование, балл	52,00	45,0-58,0	27,0	82,0
Поиск социальной поддержки, балл	51,00	43,0-57,0	14,0	87,0
Положительная переоценка, балл	51,00	42,0-58,0	17,0	75,0
Конфронтация, балл	48,00	42,0-55,0	28,0	82,0
Принятие ответственности, балл	47,00	42,0-54,0	20,0	69,0
Самоконтроль, балл	46,14±10,76	45,0-47,3	12,0	85,0
Особенности параметров СМАД у лиц молодого возраста				
Среднесуточное САД, мм рт.ст.	112	107-118	92	145
Среднедневное САД, мм рт.ст.	114	108-120	92	147
Средненочное САД, мм рт.ст.	103	98-109	84	132
Среднесуточное ДАД, мм рт.ст.	68	64-71	53	88
Среднедневное ДАД, мм рт.ст.	69	66-73	54	89
Средненочное ДАД, мм рт.ст.	59	55-63	39	94
Суточный индекс САД, %	9,6±5,9	9,0-0,3	-12,9	26,4
Суточный индекс ДАД, %	14,8±8,5	13,9-5,7	-8,2	49,2

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СО — стандартное отклонение, ЧСС — частота сердечных сокращений, М — средняя арифметическая величина, Me — медиана, Q_1-Q_3 — межквартильный интервал.

преодоления применялся опросник "Стратегии совладающего поведения" [16]. Степень предпочтительности копинг-стратегий оценивалась следующим образом: <40 баллов — редкое; 40⩽ показатель ⩽60 баллов — умеренное; >60 баллов — выраженное использование соответствующей стратегии.

Статистический анализ проводился с использованием программы "Статтех", версия 4.0.6 (Россия). Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью среднего арифметического значения и среднеквадратичного отклонения, границ 95% ДИ. Показатели, не имеющие нормального распределения, описывались с помощью медианы и интерквартильного размаха (Q1-Q3). Корреляции количественных показателей описывались с помощью коэффициента Пирсона (в случае нормального распределения) или коэффициента Спирмена (при распределении, отличном от нормального). Прогностическая модель зависимости переменных от различных факторов разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии. Уровнем статистической значимости считалось p⩽0,05.

Результаты

В окончательный анализ были включены данные 347 студентов V-VI курсов и ординаторов ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, из них 101 (29,1%) — лица мужского пола. Медиана возраста составила 22 (21-23) года. Клинические характеристики, частоты использования стратегий совладания со стрессом и результаты СМАД представлены в таблице 1. Клиническое АД находилось в пределах оптимальных значений: САД/ДАД — 115 (109-123)/71 (66-78) мм рт.ст. Медианные значения средней ЧСС в покое, ИМТ и окружности талии были нормальными (78 (73-84) уд./мин, 20,9 (19,2-23,1) кг/м^2, 70 (64-78) см, соответственно).

Установлена высокая распространенность ФР АГ (рис. 1): частота 6 из 10 изученных ФР превышала 20%. Чаще всего отмечался высокий уровень воспринимаемого стресса (64%), недостаточная продолжительность ночного сна (56,6%) и низкая физическая активность (42,9%). Наиболее редким ФР было абдоминальное ожирение (9,8%), а частота выявления семейного анамнеза АГ, избыточного потребления

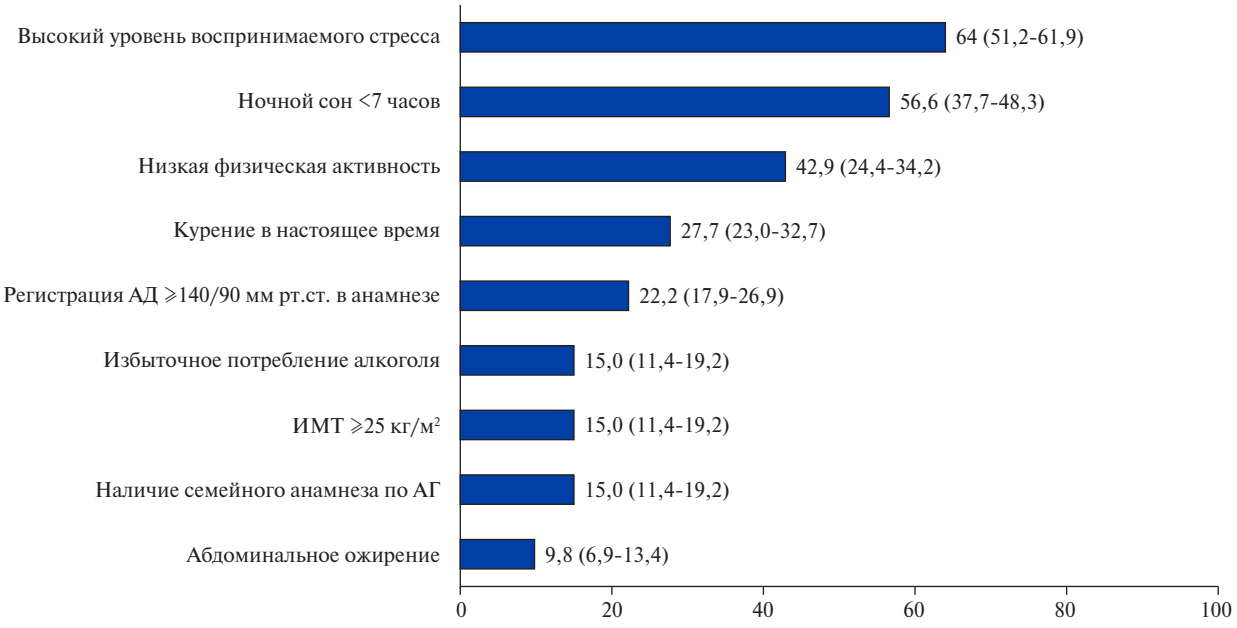


Рис. 1. Частота ФР АГ у лиц молодого возраста, % (95% ДИ).
Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела.

Таблица 2

Результаты корреляционного анализа копинг-стратегий и различных показателей клинического измерения АД и СМАД

Показатель	Значение p для корреляции копинг-стратегии и показателя АД							
	Дистанцирование	Избегание	Конфронтация	Планирование решения	Положительная переоценка	Принятие ответственности	Самоконтроль	Поиск социальной поддержки
Офисное САД	0,841	0,231	0,042	0,588	0,509	0,334	0,581	0,174
Офисное ДАД	0,437	0,003	0,001	0,741	0,503	0,403	0,802	0,319
Показатели СМАД								
Среднесуточное САД	0,199	0,226	0,025	0,158	0,372	0,161	0,514	0,249
Среднедневное САД	0,211	0,208	0,017	0,117	0,426	0,142	0,614	0,333
Средненочное САД	0,332	0,457	0,415	0,644	0,662	0,807	0,634	0,154
Среднесуточное ДАД	0,213	0,169	0,085	0,210	0,868	0,972	0,593	0,392
Среднедневное ДАД	0,374	0,189	0,060	0,216	0,851	0,950	0,563	0,602
Средненочное ДАД	0,285	0,189	0,721	0,292	0,265	0,688	0,373	0,036
Суточный индекс САД	0,831	0,342	0,125	0,276	0,949	0,444	0,688	0,520
Суточный индекс ДАД	0,448	0,608	0,141	0,711	0,811	0,896	0,299	0,083
ЧСС средняя	0,653	0,160	0,939	0,940	0,440	0,547	0,234	0,161

Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, ЧСС — частота сердечных сокращений.

алкоголя и ИМТ ⩾25 кг/м^2 была одинаковой (по 15%). Несмотря на молодой возраст участников, приблизительно у каждого пятого (22,2%) регистрировалось АД ⩾140/90 мм рт.ст. в анамнезе и более четверти были курильщиками (27,7%).

Частоты использования копинг-стратегий представлены в таблице 1. Наиболее часто используемой участниками стратегией совладания со стрессом являлось избегание (бегство): 53,50±9,48 (среднее значение ±СО) балла. В "тройку лидеров" также вошли такие копинг-стратегии, как планирование решения (53,00 (45,0-60,0) балла) и дистанцирование (52,00 (45,0-58,0) балла). Реже всего использовался самоконтроль (46,14±10,76 балла), принятие ответственности (47,00 (42,0-54,0) балла) и конфронтация (48,00 (42,0-55,0) балла). Следует отметить, что все стратегии совладания со стрессом применялись примерно с одинаковой частотой, разброс медиан средних

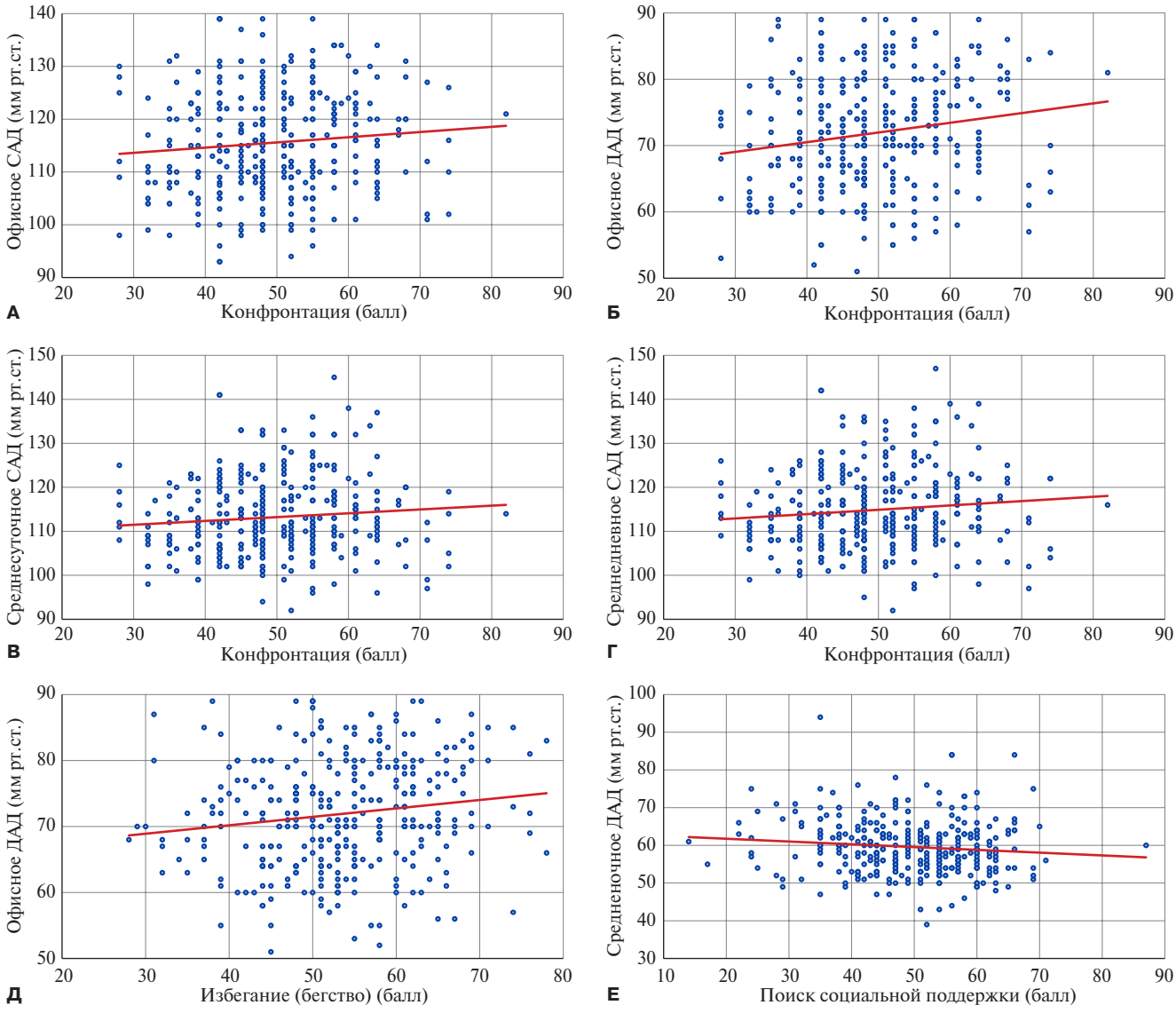


Рис. 2. График регрессионных функций, характеризующий зависимость: **А** — офисного САД от стратегии конфронтации; **Б** — офисного ДАД от стратегии конфронтации; **В** — среднесуточного САД от стратегии конфронтации; **Г** — среднедневного САД от стратегии конфронтации; **Д** — офисного ДАД от стратегии избегания (бегства); **Е** — средненочного ДАД от стратегии поиска социальной поддержки.

Сокращения: ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

арифметических значений был невелик. Так, разница между средним арифметическим значением частоты использования самой популярной стратегии и медианой стратегии, использовавшейся реже всего (самоконтроль), составила 7,36 балла.

Медианные значения и межквартильный интервал стандартных показателей СМАД находились в пределах нормальных значений (табл. 1). При проведении корреляционного анализа (табл. 2) установлены статистически достоверные корреляции различных показателей с тремя стратегиями совладания со стрессом: конфронтацией, избеганием (бегством) и социальной поддержкой. Частота использования конфронтации коррелировала с наибольшим количеством параметров, причем как офисных, так и определяемых с помощью СМАД. Отмечалась прямая корреляция с клиническим САД (ρ=0,109; p=0,042; рис. 2 А) и ДАД (ρ=0,174; p=0,001; рис. 2 Б). Наблюдаемые зависимости описываются уравнениями парной линейной регрессии: $Y_{\text{Офисное САД (мм рт.ст.)}}=0{,}10\times X_{\text{Конфронтация (балл)}}+110{,}67$, и $Y_{\text{Офисное ДАД (мм рт.ст.)}}=0{,}15\times X_{\text{Конфронтация (балл)}}+64{,}66$. При увеличении частоты использования стратегии конфронтации на 1 балл ожидается увеличение клинического САД на 0,10 мм рт.ст. и ДАД — на 0,15 мм рт.ст.

Установлены достоверные прямые корреляции частоты использования конфронтации и различных показателей СМАД — среднесуточного САД

(ρ=0,120; p=0,025; рис. 2 В) и среднедневного САД (ρ=0,128; p=0,017; рис. 2 Г). Зависимость среднесуточного САД от конфронтации описывается уравнением: $Y_{\text{Среднесуточное САД (мм рт.ст.)}}=0,09\times X_{\text{Конфронтация (балл)}}+108,88$, и среднедневного САД: $Y_{\text{Среднедневное САД (мм рт.ст.)}}=0,10\times X_{\text{Конфронтация (балл)}}+109,97$. При увеличении частоты использования конфронтации на 1 балл ожидается увеличение среднесуточного САД на 0,09 мм рт.ст. и среднедневного САД на 0,10 мм рт.ст.

Частота использования стратегии избегания (бегства) коррелировала только с уровнем клинического ДАД (ρ=0,158; p=0,003). График, характеризующий зависимость офисного ДАД от стратегии избегания (бегства), представлен на рисунке 2 Д. Данная зависимость описывается следующим уравнением: $Y_{\text{Офисное ДАД (мм рт.ст.)}}=0,13\times X_{\text{Избегание (бегство)}}+65,07$. При увеличении частоты использования избегания (бегства) на 1 балл клиническое ДАД повышается на 0,13 мм рт.ст.

В отношении третьей стратегия совладания со стрессом — социальной поддержки — отмечалась противоположная зависимость. Частота ее использования обратно коррелировала со средненочным ДАД (ρ=-0,112; p=0,036; рис. 2 Е). Зависимость представлена уравнением $Y_{\text{Средненочное ДАД (мм рт.ст.)}}=-0,07\times X_{\text{Социальная поддержка}}+63,22$. При увеличении частоты использования социальной поддержки на 1 балл ожидается уменьшение средненочного ДАД на 0,07 мм рт.ст.

Обсуждение

Результаты исследования свидетельствуют о достоверных взаимосвязях показателей клинического и амбулаторного АД с тремя стратегиями совладания со стрессом у лиц молодого возраста. Выявленные ассоциации моделей совладающего поведения с показателями АД имеют разнонаправленный характер. Так, установлены прямые зависимости уровней клинического и амбулаторного АД с частотой использования копинг-стратегии конфронтации и избегания (бегства), что, вероятно, является примером трансформации и соматизации на преморбидном этапе. Полученные результаты согласуются с данными о том, что конфронтация и избегание (бегство) представляют собой неконструктивные стратегии совладания со стрессом. В ходе проведенного исследования установлено, что конфронтация является наиболее дезадаптивным стилем преодоления стресса, т.к. она достоверно коррелировала с наибольшим количеством параметров: клиническими САД и ДАД и определяемым с помощью СМАД — среднесуточным и среднедневным САД. При этом, например, в уравнении линейной регрессии ожидаемое увеличение клинического САД на 0,10 мм рт.ст. и ДАД — на 0,15 мм рт.ст. при повышении частоты использования стратегии конфронтации на 1 балл может казаться незначительным. Однако из-за того, что диапазон баллов, которые получает участник при оценке частоты использования копинга, очень широк (для конфронтации в настоящем исследовании он составил от 28 до 82 при медиане в 48 баллов), и у лиц с высокой частотой использования стратегии повышение составляет десятки баллов, следовательно, увеличение на 20-30 баллов может, соответственно, повлечь за собой повышение клинического САД на 2-3 мм рт.ст., а ДАД — на 3-4,5 мм рт.ст.

О неблагоприятном влиянии конфронтации на сердечно-сосудистые риски показано в некоторых работах отечественных авторов. Так, в исследовании Бастрикова О. Ю. (2018) продемонстрировано, что у молодых (средний возраст 21,4±2,3 года) пациентов с АГ I-II стадии конфронтация значимо коррелировала с показателем толщины интима-медиа каротидных артерий [17]. Ефремовой Е. В. и др. (2021) выявлены прямые связи копинг-стратегий конфронтации и избегания (бегства) с более примитивными механизмами психологической защиты по типу "регрессии" (r=0,41, p=0,003) и "замещения" (r=0,39, p=0,001) у больных с АГ и хронической сердечной недостаточностью с высокой коморбидностью [18].

В крупном исследовании Casagrande M, et al. (2019) оценивалась связь тяжести АГ с копинг-стратегиями; при этом неконтролируемая АГ рассматривалась как более тяжелое заболевание по сравнению с АГ, успешно контролируемой с помощью медикаментозной терапии. Показано, что пациенты с неконтролируемой АГ достоверно чаще использовали модель совладающего поведения, ориентированную на избегание [8]. В нашем исследовании установлена прямая корреляция стратегии избегания (бегства) с уровнем офисного ДАД (ρ=0,158; p=0,003). Избегание (бегство) — еще одна стратегия неконструктивного поведения. Недостаточное развитие ресурсов совладания со стрессом и навыков активного разрешения трудных ситуаций обуславливает ее использование; при этом человек пытается уйти от конструктивного решения возникших проблем, может использовать пассивные пути их избегания, такие как уход в болезнь или употребление алкоголя, психоактивных веществ и, видимо, курение.

Представляется важным обсудить установленную взаимосвязь ночного ДАД и модели совладания со стрессом в виде поиска социальной поддержки, которая представляет собой активную стратегию поведения, при которой индивидуум обращается за помощью к окружению (друзьям, врачам, семье и т.п.) для эффективного разрешения проблемы. В настоящем исследовании выявлена обратная линейная зависимость ночного ДАД и напряженности поиска социальной поддержки (рис. 2 Е). Косвенно это согласуется с результатами исследования Spruill TM, et al. (2016), в котором продемонстрировано, что более

высокий уровень воспринимаемой социальной поддержки связан с более низкой частотой недостаточной степени ночного снижения АД [19]. В настоящее время социальная поддержка рассматривается как потенциальный модифицируемый ФР. Учитывая высокую распространенность недостаточного ночного снижения АД, а также повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ним [3], важными областями будущих исследований являются различные типы и источники поддержки, в т.ч. использование данной поведенческой модели.

Результаты исследования показали, что у студентов медицинского вуза все стратегии совладающего поведения актуализированы и частоты их использования находятся в пределах среднего уровня (табл. 1). Это свидетельствует о достаточной гибкости студентов-медиков в использовании различных видов совладания со стрессом для преодоления жизненных трудностей. В целом, несмотря на конструктивный подход в выработке стратегии разрешения проблемы, у большинства (64%) участников исследования отмечался высокий уровень воспринимаемого стресса, и этот ФР по частоте занимал лидирующее положение. Понимание того, как молодые люди справляются со стрессом, создает основу для более полного представления о процессе развития АГ. При более подробном исследовании психосоматических взаимоотношений возникает возможность выявлять механизмы и факторы перехода нормы в патологию. Выявленные в настоящей работе взаимосвязи офисного и амбулаторного АД с копинг-стратегиями могут быть полезными при разработке программ ранней профилактики АГ и сердечно-сосудистых заболеваний, которые наряду с традиционными рекомендациями по коррекции образа жизни могут дополнительно включать обучение совладанию со стрессом.

Ограничения исследования. По классификации Всемирной организации здравоохранения молодым считается возраст от 18 до 44 лет, однако протокол исследования предусматривал включение участников в возрасте от 20 до 29 лет включительно, что является ограничением исследования. Мы не проводили другой амбулаторный метод оценки АД — самоконтроль АД. Совместное использование самоконтроля АД и СМАД связано с определенными техническими сложностями. Кроме того, домашнее измерение АД не позволяет диагностировать изолированное повышение АД, например, ночью, следовательно, не дает полной картины суточного профиля АД.

Заключение

Результаты исследования свидетельствуют о достоверных связях показателей клинического и амбулаторного АД с различными моделями совладающего поведения у молодых лиц без хронических неинфекционных заболеваний. Установлены прямые линейные зависимости между частотой использования стратегии конфронтации и уровнем клинического АД, что подтвердилось результатами СМАД, причем преимущественно в отношении САД в дневное время. Выявлена прямая линейная зависимость клинического ДАД от стратегии избегания (бегства) и обратная зависимость ночного ДАД от частоты использования поиска социальной поддержки. Следовательно, различные модели совладающего поведения по-разному взаимосвязаны с клиническим и амбулаторным АД. Известно, что стратегиям преодоления трудностей можно обучать и изменять частоту их использования, что представляет собой отдельный метод вмешательств [20]. Все вышесказанное может способствовать развитию новых направлений в психокардиологии и профилактической кардиологии, а также разработке и реализации профилактических программ у лиц молодого возраста на индивидуальном и популяционном уровне.

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

Литература/References

1. Brouwers S, Sudano I, Kokubo Y, et al. Arterial hypertension. Lancet. 2021;398(10296):249-61. doi:10.1016/S0140-6736(21)00221-X.
2. Liu MY, Li N, Li WA, et al. Association between psychosocial stress and hypertension: a systematic review and meta-analysis. Neurol Res. 2017;39(6):573-80. doi:10.1080/01616412.2017.1317904.
3. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA) [published correction appears in J Hypertens. 2024;42(1):194]. J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
4. Nozdrachev DI, Solovieva MN, Zamyatin KA. Effectiveness of mindfulness-based therapy, stress reduction in hypertension and prehypertension: a systematic review. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(9):5189. (In Russ.) Ноздрачев Д.И., Соловьева М.Н., Замятин К.А. Эффективность основанных на майндфулнес методов психотерапии, релаксации и редукции стресса при артериальной гипертензии и прегипертензивных состояниях: систематический обзор. Российский кардиологический журнал. 2022;27(9):5189. doi:10.15829/1560-4071-2022-5189. EDN CLBZVP.
5. Svensson T, Inoue M, Sawada N, et al. Coping strategies and risk of cardiovascular disease incidence and mortality: the Japan Public Health Center-based prospective Study. Eur Heart J. 2016;37(11):890-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv724.
6. Ariff F, Suthahar A, Ramli M. Coping styles and lifestyle factors among hypertensive and non-hypertensive subjects. Singapore Med J. 2011;52(1):29-34.
7. Palagiri S, Bala S, Pandve H, et al. Hypertensives versus Normotensives: Study on Coping Strategies and Lifestyle Determinants among Industrial Workers, Hyderabad, South India. Indian J Occup Environ Med. 2023;27(2):155-8. doi:10.4103/ijoem.ijoem_180_22.
8. Casagrande M, Boncompagni I, Mingarelli A, et al. Coping styles in individuals with hypertension of varying severity. Stress Health. 2019;35(4):560-8. doi:10.1002/smi.2889.
9. Nyklícek I, Vingerhoets A. 'Adaptive' psychosocial factors in relation to home blood pressure: a study in the general population of southern Netherlands. Int J Behav Med. 2009;16(3):212-8. doi:10.1007/s12529-008-9019-z.
10. Adoma PO, Ansah EW, Apaak D, et al. Coping with hypertensive treatment at Bono Regional Hospital in Sunyani, Ghana: a prospective observational cohort study. Pan Afr Med J. 2023;45:185. doi:10.11604/pamj.2023.45.185.39994.
11. Karpov YuA, Logunova NA, Kvasnikov BB, et al. New data from a subanalysis of the TRICOLOR study: antihypertensive effectiveness of the triple single-pill combination of

amlodipine/indapamide/perindopril and predictors of effectiveness and blood pressure control in young patients. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(10):5597. (In Russ.) Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б. и др. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023;28(10):5597. doi:10.15829/1560-4071-2023-5597. EDN AJWIOU.

12. Shevchenko AO, Yufereva YuM, Gerasimova YuA, et al. Stress coping strategies — novel markers in the diagnosis of masked hypertension in young people. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2024;23(1):3866. (In Russ.) Шевченко А. О., Юферева Ю. М., Герасимова Ю. А. и др. Стратегии совладания со стрессом — новые маркеры в диагностике скрытой артериальной гипертонии у лиц молодого возраста. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024;23(1):3866. doi:10.15829/1728-8800-2024-3866. EDN HAGOOD.
13. Boytsov SA, Pogosova NV, Ansheles AA, et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5452. (In Russ.) Бойцов С. А., Погосова Н. В., Аншелес А. А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5452. doi:10.15829/1560-4071-2023-5452.
14. Drapkina OM, Drozdova LYu, Lishchenko OV. Methodological guidelines for increasing physical activity. Voronezh: OOO "Kanctovari", 2019, p. 54. (In Russ.) Драпкина О. М., Дроздова Л. Ю., Лищенко О. В. Методические рекомендации по повышению физической активности. Воронеж: ООО "Канцтовары", 2019. с. 54. ISBN: 978-5-6043603-1-6.
15. Ababkov VA, Barisnikov K, Vorontzova-Wenger OV, et al. Validation of the Russian version of the questionnaire "Scale of perceived stress-10". Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 16. Psychology. Education. 2016;(2):6-15. (In Russ.) Абабков В. А., Барышников К., Воронцова-Венгер О. В. и др. Валидизация русскоязычной версии опросника "Шкала воспринимаемого стресса-10". Вестник СПбГУ. Сер. 16. Психология. Педагогика. 2016;(2):6-15. doi:10.21638/11701/spbu16.2016.202.
16. Vasserman LI, Iovlev BV, Isaeva ER, et al. A technique for the psychological diagnosis of coping with stressful and problematic situations for a person: a manual for doctors and medical psychologists. SPb., 2009. 38 p. (In Russ.) Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р. и др. Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и медицинских психологов. СПб, 2009. 38 с. EDN ESXBJB.
17. Bastrikov OYu. Hormonal, immunological and psychological markers of emotional stress in hypertensive patients. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2018; 24(2):151-61. (In Russ.) Бастриков О. Ю. Гормональные, иммунологические и психологические маркеры психоэмоционального напряжения у пациентов с артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2018;24(2):151-61. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-2-151-161.
18. Efremova EV, Shutov AM, Petrova EV. Personal Characteristics and Adaptation Mechanisms of Patients with Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021;11(1):34-42. (In Russ.) Ефремова Е. В., Шутов А. М., Петрова Е. В. Личностные особенности и механизмы адаптации больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Архивъ внутренней медицины. 2021;11(1):34-42. doi:10.20514/2226-6704-2021-11-1-34-42.
19. Spruill TM, Shallcross AJ, Ogedegbe G, et al. Psychosocial Correlates of Nocturnal Blood Pressure Dipping in African Americans: The Jackson Heart Study. Am J Hypertens. 2016;29(8):904-12. doi:10.1093/ajh/hpw008.
20. Steinhardt M, Dolbier C. Evaluation of a resilience intervention to enhance coping strategies and protective factors and decrease symptomatology. J Am Coll Health. 2008;56(4):445-53. doi:10.3200/JACH.56.44.445-454.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6157
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6157
https://russjcardiol.elpub.ru

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ

Кириенко А. И.[1], Леонтьев С. Г.[1], Яровая Е. Б.[2], Константинов С. Л.[3], Орлов Б. Б.[4], Мерай Имад[5], Дупляков Д. В.[6], Олейников В. Е.[7,8], Васильева Е. Ю.[9], Пономарев Э. А.[10], Прибылов С. А.[3,11], Комарова А. Г.[12], Бобков В. В.[13], Рабинович Р. М.[13], Клейн Г. В.[14], Шогенов З. С.[15], Карабач Ю. В.[12], Золкин В. Н.[16], Кулабухов В. В.[17], Кашталап В. В.[18], Линев К. А.[19], Стрябкова Г. И.[3], Яснопольская Н. В.[4], Толмачева В. Ю.[4], Чефранова Ж. Ю.[20], Лыков Ю. А.[3], Панина Е. С.[8,21], Соловьева Н. В.[22], Рыбин Е. В.[23], Фурман Н. В.[24], Кулибаба Е. В.[25], Макухин В. В.[26,27], Колединский А. Г.[28,29], Муллова И. С.[6], Черепанова Н. А.[6], Павлова Т. В.[6], Саввинова П. П.[9], Либов И. А.[12], Игошин А. С.[12], Богомазов И. Ю.[16], Печерина Т. Б.[18], Люднев Л. О.[19], Власов П. Н.[19], Авдеева И. А.[7,8], Максимов Д. Б.[21], Комиссарова Е. В.[21], Иванов В. С.[23], Вязова Н. Л.[28], Вышлов Е. В.[29], Куртасов Д. С.[29], Куценко В. А.[30], Ивлев О. Е.[2,30], Сопленкова А. Г.[2,30], Терещенко С. Н.[31], Явелов И. С.[30], Шахнович Р. М.[31], Эрлих А. Д.[1], Талибов О. Б.[32], Семенов А. М.[33], Семенов М. П.[33], Иванов С. В.[33,34], Ромашова Ю. А.[34], Береговых В. В.[34], Арчаков А. И.[34], Маркин С. С.[33,34]

Цель. Оценка безопасности и эффективности однократного внутривенного болюсного введения неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии и с гемодинамической нестабильностью. Неиммуногенная стафилокиназа — модифицированная рекомбинантная стафилокиназа с низкой иммуногенностью, высокой тромболитической активностью и фибринселективностью.

Материал и методы. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование ФОРПЕ в двух параллельных группах проведено в 23 клинических центрах России. В исследование включено 310 пациентов в возрасте от 18 лет и старше с гемодинамической нестабильностью и верифицированным диагнозом массивная тромбоэмболия легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий и дисфункцией правого желудочка по эхокардиографии. Пациенты были рандомизированы в группы неиммуногенной стафилокиназы (15 мг) либо алтеплазы (100 мг), оба препарата вводились внутривенно. Последовательность рандомизации была создана независимым специалистом по биостатистике с использованием случайных чисел, сгенерированных компьютером. Рандомизация осуществлялась методом конвертов. Исследование носило открытый характер, сотрудники отделения неотложной помощи, исследователи и пациенты были осведомлены о назначаемом препарате. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации. Граница "не меньшей эффективности" была установлена в размере 10% для разницы в смертности от всех причин в течение 7 дней после рандомизации между сравниваемыми группами. Проверку гипотезы "не меньшей эффективности" проводили с помощью t-критерия Уэлча для первичной конечной точки эффективности. Вторичные точки эффективности анализировались как в популяции "по намерению лечить", так и в популяции "по протоколу".

Результаты. Из 348 пациентов, скринированных в период с 25 декабря 2020г по 31 июля 2023г, в исследование были включены 310 (89%). 155 (50%) пациентов были рандомизированы в группу неиммуногенной стафилокиназы и 155 (50%) — в группу алтеплазы. В группе неиммуногенной стафилокиназы первичная конечная точка эффективности — смерть от всех причин в течение 7 дней — составила 2% в популяции "по намерению лечить" и 2% в популяции "по протоколу", тогда как в группе алтеплазы — 3% (отношение шансов (ОШ) 0,75, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,11-4,49; p=1,00) и 3% (ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,11-4,52; p=1,00), соответственно. Разница в первичной конечной точке эффективности составила 0,6% (95% ДИ: -2,8 — -4,0) в популяции "по намерению лечить" и 0,6% (95% ДИ: -2,9 — -4,2) в популяции "по протоколу". Таким образом, нижний предел 95% ДИ не пересекал границу "не меньшей эффективности" (p<0,001). В группе неиммуногенной стафилокиназы не зарегистрировано ни одного случая геморрагического инсульта, тогда как в группе алтеплазы было 3 случая (2%) геморрагического инсульта (p=0,25). У 11 пациентов (7%) в группе неиммуногенной стафилокиназы наблюдались серьезные нежелательные явления по сравнению с 12 пациентами (8%) в группе алтеплазы (p=1,00).

Заключение. Неиммуногенная стафилокиназа не менее эффективна, чем алтеплаза, в лечении пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии с гемодинамической нестабильностью, и имеет более высокий профиль безопасности. В будущем необходимы наблюдательные исследования неиммуногенной стафилокиназы для продолжения оценки ее безопасности и эффективности. Учитывая высокую безопасность и эффективность неиммуногенной стафилокиназы, целесообразно исследование ее применения у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии промежуточно-высокого риска.

Ключевые слова: неиммуногенная стафилокиназа, массивная тромбоэмболия легочной артерии, тромболитическая терапия, рандомизированное клиническое исследование.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030гг) (№ 122030100170-5). Исследуемые препараты (неиммуногенная стафилокиназа и алтеплаза) предоставлены ООО "СупраГен".

Благодарности. Авторы выражают благодарность Отделению медицинских наук Российской академии наук, исследователям и научным сотрудникам клинических центров. Авторы глубоко признательны академику Российской академии наук, почетному президенту Российского общества флебологов, безвременно ушедшему из жизни профессору Александру Ивановичу Кириенко за руководство исследованием.

ID исследования: исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT04688320.

[1]ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва; [2]ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва; [3]ОГБУЗ Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород; [4]ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. С. Юдина ДЗМ, Москва; [5]Университетская клиническая больница им. В. В. Виноградова — филиал ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; [6]ГБУЗ Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В. П. Полякова, Самара; [7]ГБУЗ Пензенская областная клиническая больница им. Н. Н. Бурденко, Пенза; [8]ФГБОУ ВО Пензенский государственный университет, Пенза; [9]ГБУЗ Городская клиническая больница им. И. В. Давыдовского ДЗМ, Москва; [10]ГБУЗ Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25, Волгоград; [11]ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет, Курск; [12]ГБУЗ Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ, Москва; [13]ГБУЗ ТО Областная клиническая больница, Тверь; [14]ГОБУЗ Мурманская областная клиническая больница им. П. А. Баяндина, Мурманск; [15]ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Вересаева ДЗМ, Москва; [16]ГБУЗ Городская клиническая больница им. Д. Д. Плетнева ДЗМ, Москва; [17]ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского ДЗМ, Москва; [18]ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; [19]КГБУЗ Красноярская краевая клиническая больница, Красноярск; [20]ФГАОУ ВО Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород; [21]ГБУЗ Клиническая больница № 6 им. Г. А. Захарьина, Пенза; [22]СПБ ГБУЗ Городская Мариинская больница, Санкт-Петербург; [23]СПБ ГБУЗ Елизаветинская больница, Санкт-Петербург; [24]ГУЗ Областной клинический кардиологический диспансер, Саратов; [25]ГБУЗ ВО Городская клиническая больница № 4, Владимир; [26]ФГБОУ ВО

Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар; [27]ГБУЗ Выселковская центральная районная больница им. В. Ф. Долгополова, Краснодарский край; [28]ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, Москва; [29]ГБУЗ МО Сергиево-Посадская краевая клиническая больница, Сергиев Посад; [30]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины, Москва; [31]ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова, Москва; [32]ФГБОУ ВО Российский университет медицины, Москва; [33]ООО "СупраГен", Москва; [34]ФГБНУ Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия.

Кириенко А. И. — д.м.н., профессор, академик РАН, почетный Президент Ассоциации флебологов России, ORCID: 0000-0001-8792-1694, Леонтьев С. Г.* — д.м.н., профессор, г.н.с. отдела фундаментальных и прикладных исследований в хирургии НИИ клинической хирургии, ORCID: 0000-0001-5675-4248, Яровая Е. Б. — д.ф.-м.н., профессор кафедры теории вероятностей отделения математики механико-математического факультета, ORCID: 0000-0002-6615-4315, Константинов С. Л. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0001-8876-0343, Орлов Б. Б. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-5968-5575, Мерай Имад — к.м.н., зав. отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, ORCID: 0000-0001-6818-8845, Дупляков Д. В. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-6453-2976, Олейников В. Е. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии медицинского института, ORCID: 0000-0002-7463-9259, Васильева Е. Ю. — д.м.н., профессор, главный внештатный кардиолог Москвы, главный врач, ORCID: 0000-0002-6310-7636, Пономарев Э. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-8391-6193, Прибылов С. А. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, зав. кафедрой внутренних болезней института непрерывного образования, ORCID: 0000-0002-2913-493X, Комарова А. Г. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-9808-1931, Бобков В. В. — к.м.н., зав. региональным сосудистым центром, ORCID: 0000-0002-9424-2291, Рабинович Р. М. — к.м.н., зав. кардиологическим отделением с ПРИТ, ORCID: 0000-0002-1562-6212, Клейн Г. В. — зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0002-9042-7969, Шогенов З. С. — к.м.н., доцент, зав. региональным сосудистым центром, ORCID: нет, Карабач Ю. В. — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0009-0006-6992-6575, Золкин В. Н. — д.м.н., профессор, зам. главного врача, ORCID: 0000-0001-9571-1590, Кулабухов В. В. — к.м.н., доцент, в.н.с., ORCID: 0000-0003-1769-7038, Кашталап В. В. — д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, ORCID: 0000-0003-3729-616X, Линев К. А. — зав. отделением анестезиологии-реанимации № 2, ORCID: 0009-0007-9314-4503, Стрябкова Г. И. — кардиолог, ORCID: 0009-0000-4685-1802, Яснопольская Н. В. — к.м.н., зав. отделением сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-4388-7890, Толмачева В. Ю. — хирург, ORCID: 0009-0001-9246-6291, Чефранова Ж. Ю. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой нервных болезней и восстановительной медицины медицинского института, ORCID: 0000-0002-2106-7461, Лыков Ю. А. — рентгенэндоваскулярный хирург, ORCID: 0000-0002-4185-5502, Панина Е. С. — к.м.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0002-3778-7519, Соловьева Н. В. — к.м.н., зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-6262-8632, Рыбин Е. В. — к.м.н., зам. главного врача, ORCID: 0000-0002-3565-2821, Фурман Н. В. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-5686-6431, Кулибаба Е. В. — к.м.н., доцент, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0001-9094-8716, Макухин В. В. — к.м.н., доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии и функциональной диагностики, ORCID: нет, Колединский А. Г. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0001-5112-3068, Муллова И. С. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-9321-6251, Черепанова Н. А. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-7704-0866, Павлова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. отделением клинических исследований, ORCID: 0000-0003-3301-1577, Саввинова П. П. — к.м.н., зав. отделением кардиореанимации, ORCID: 0000-0001-8596-5212, Либов И. А. — к.м.н., кардиолог, ORCID: 0000-0002-0912-6342, Игошин А. С. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-6197-6512, Богомазов И. Ю. — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: нет, Печерина Т. Б. — д.м.н., доцент, с.н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-4771-484X, Люднев Л. О. — анестезиолог-реаниматолог, ORCID: нет, Власов П. Н. — анестезиолог-реаниматолог, ORCID: 0000-0003-4912-4293, Авдеева И. А. — к.м.н., доцент кафедры терапии, ORCID: 0000-0003-4266-5900, Максимов Д. Б. — к.м.н., зав. отделением рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8610-4342, Комиссарова Е. В. — терапевт, ORCID: 0000-0001-6687-549X, Иванов В. С. — к.м.н., кардиолог, ORCID: нет, Вязова Н. Л. — ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярных и гибридных методов диагностики и лечения факультета непрерывного медицинского образования медицинского института, ORCID: 0000-0002-3525-3951, Вышлов Е. В. — д.м.н., профессор, кардиолог, ORCID: 0000-0003-1536-9313, Куртасов Д. С. — к.м.н., зав. отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-6071-3406, Куценко В. А. — к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории биостатистики, ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ивлев О. Е. — м.н.с. лаборатории биостатистики, аспирант кафедры теории вероятностей, механико-математический факультет, ORCID: 0000-0002-3663-6305, Сопленкова А. Г. — м.н.с. лаборатории биостатистики, м.н.с. лаборатории искусственного интеллекта в биоинформатике и медицине, институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем, ORCID: 0000-0003-0703-146X, Терещенко С. Н. — д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, зав. кафедрой кардиологии, ORCID: 0000-0001-9234-6129, Явелов И. С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях, ORCID: 0000-0003-2816-1183, Шахнович Р. М. — д.м.н., профессор, в.н.с. отдела неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0003-3248-0224, Эрлих А. Д. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-0607-2673, Талибов О. Б. — к.м.н., доцент кафедры терапии клинической фармакологии и скорой медицинской помощи, ORCID: 0000-0001-6381-2450, Семенов А. М. — к.э.н., доцент, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-1247-4978, Семенов М. П. — сотрудник, ORCID: 0000-0002-6877-4817, Иванов С. В. — к.б.н., специалист по клиническим исследованиям, с.н.с., ORCID: 0000-0003-0438-9108, Ромашова Ю. А. — к.б.н., зам. директора по научно-организационной работе, ORCID: 0000-0001-9580-0251, Береговых В. В. — д.т.н., профессор, академик РАН, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0210-4570, Арчаков А. И. — д.б.н., профессор, академик РАН, научный руководитель, ORCID: 0000-0002-2290-8090, Маркин С. С. — д.м.н., профессор, г.н.с., ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
LeontievSG2024@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НКМД — Независимый комитет по мониторингу данных, ОИМпST — острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНЯ — серьезное нежелательное явление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, r-tPA — рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа.

Рукопись получена 01.10.2024
Рецензия получена 16.10.2024
Принята к публикации 23.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Кириенко А. И., Леонтьев С. Г., Яровая Е. Б., Константинов С. Л., Орлов Б. Б., Мерай Имад, Дупляков Д. В., Олейников В. Е., Васильева Е. Ю., Пономарев Э. А., Прибылов С. А., Комарова А. Г., Бобков В. В., Рабинович Р. М., Клейн Г. В., Шогенов З. С., Карабач Ю. В., Золкин В. Н., Кулабухов В. В., Кашталап В. В., Линев К. А., Стрябкова Г. И., Яснопольская Н. В., Толмачева В. Ю., Чефранова Ж. Ю., Лыков Ю. А., Панина Е. С., Соловьева Н. В., Рыбин Е. В., Фурман Н. В., Кулибаба Е. В., Макухин В. В., Колединский А. Г., Муллова И. С., Черепанова Н. А., Павлова Т. В., Саввинова П. П., Либов И. А., Игошин А. С., Богомазов И. Ю., Печерина Т. Б., Люднев Л. О., Власов П. Н., Авдеева И. А., Максимов Д. Б., Комиссарова Е. В., Иванов В. С., Вязова Н. Л., Вышлов Е. В., Куртасов Д. С., Куценко В. А., Ивлев О. Е., Сопленкова А. Г.,

Терещенко С. Н., Явелов И. С., Шахнович Р. М., Эрлих А. Д., Талибов О. Б., Семенов А. М., Семенов М. П., Иванов С. В., Ромашова Ю. А., Береговых В. В., Арчаков А. И., Маркин С. С. Неиммуногенная стафилокиназа — тромболитический препарат в лечении массивной тромбоэмболии легочной артерии: результаты клинического исследования ФОРПЕ. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6157. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6157. EDN KUIRTS

Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial

Kirienko A. I.[1], Leontyev S. G.[1], Yarovaya E. B.[2], Konstantinov S. L.[3], Orlov B. B.[4], Meray Imad[5], Duplyakov D. V.[6], Oleynikov V. E.[7,8], Vasilyeva E. Yu.[9], Ponomarev E. A.[10], Pribylov S. A.[11], Komarova A. G.[12], Bobkov V. V.[13], Rabinovich R. M.[13], Klein G. V.[14], Shogenov Z. S.[15], Karabach Yu. V.[12], Zolkin V. N.[16], Kulabukhov V. V.[17], Kashtalap V. V.[18], Linev K. A.[19], Stryabkova G. I.[3], Yasnopolskaya N. V.[4], Tolmacheva V. Yu.[4], Chefranova Zh. Yu.[3], Lykov Yu. A.[20], Panina E. S.[8,21], Solovieva N. V.[22], Rybin E. V.[23], Furman N. V.[24], Kulibaba E. V.[25], Makukhin V. V.[26,27], Koledinsky A. G.[28,29], Mullova I. S.[6], Cherepanova N. A.[6], Pavlova T. V.[6], Savvinova P. P.[9], Libov I. A.[12], Igoshin A. S.[12], Bogomazov I. Yu.[16], Pecherina T. B.[18], Lyudnev L. O.[19], Vlasov P. N.[19], Avdeeva I. A.[7,8], Maksimov D. B.[21], Komissarova E. V.[21], Ivanov V. S.[23], Vyazova N. L.[28], Vyshlov E. V.[29], Kurtasov D. S.[29], Kutsenko V. A.[2,30], Ivlev O. E.[2,30], Soplenkova A. G.[2,30], Tereshchenko S. N.[31], Yavelov I. S.[30], Shakhnovich R. M.[31], Erlikh A. D.[1], Talibov O. B.[32], Semenov A. M.[33], Semenov M. P.[33], Ivanov S. V.[33,34], Romashova Yu. A.[34], Beregovykh V. V.[34], Archakov A. I.[34], Markin S. S.[33,34]

Aim. To assess the safety and efficacy of a single intravenous bolus of non-immunogenic staphylokinase compared with alteplase in patients with massive pulmonary embolism and hemodynamic instability. Non-immunogenic staphylokinase is a modified recombinant staphylokinase with low immunogenicity, high thrombolytic activity and fibrin selectivity.

Material and methods. This multicenter, open-label, randomized, comparative clinical trial FORPE in two parallel groups was conducted in 23 clinical centers in Russia. A total of 310 patients aged 18 years and older with hemodynamic instability and computed tomography pulmonary angiography verified massive pulmonary embolism and right ventricular dysfunction were included. The patients were randomly assigned in either non-immunogenic staphylokinase (15 mg) or alteplase (100 mg) group. Both medicines were administered intravenously. An independent biostatistician created a randomization sequence using computer-generated random numbers. Randomization was performed using the envelopes. The study was open-label, and emergency unit staff, investigators, and patients were informed about the assigned drug. The primary efficacy endpoint was 7-day all-cause death after randomization. The non-inferiority margin was set at 10% for the difference in 7-day all-cause mortality after randomization between the compared groups. Non-inferiority was tested using the Welch t-test for the primary efficacy endpoint. Secondary efficacy endpoints were analyzed in both the intention-to-treat and per-protocol populations.

Results. Of 348 patients screened between December 25, 2020, and July 31, 2023, 310 (89%) were included in the study. Of the total number, 155 (50%) patients were randomized to the non-immunogenic staphylokinase group and 155 (50%) to the alteplase group. In the non-immunogenic staphylokinase group, the primary efficacy endpoint, 7-day all-cause death, was 2% in the intent-to-treat population and 2% in the per-protocol population, whereas in the alteplase group it was 3% (odds ratio (OR) 0,75, 95% confidence interval (CI) 0,11-4,49; p=1,00) and 3% (OR 0,75, 95% CI 0,11-4,52; p=1,00), respectively. The difference in the primary efficacy endpoint was 0,6% (95% CI -2,8 to -4,0) in the intent-to-treat population and 0,6% (95% CI -2,9 to -4,2) in the per-protocol population. Thus, the lower limit of the 95% CI did not cross the non-inferiority margin (p<0,001). There were no cases of hemorrhagic stroke in the non-immunogenic staphylokinase group, whereas there were three cases (2%) of hemorrhagic stroke in the alteplase group (p=0,25). Serious adverse events were experienced by 11 patients (7%) in the non-immunogenic staphylokinase group compared with 12 patients (8%) in the alteplase group (p=1,00).

Conclusion. Non-immunogenic staphylokinase is at least as effective as alteplase in the treatment of patients with massive pulmonary embolism with hemodynamic instability and has a higher safety profile. Future observational studies of non-immunogenic staphylokinase are needed to continue assessing its safety and efficacy. Given the high safety and efficacy of non-immunogenic staphylokinase, its use should be studied in patients with moderate-to-high risk pulmonary embolism.

Keywords: non-immunogenic staphylokinase, massive pulmonary embolism, thrombolytic therapy, randomized clinical trial.

Relationships and activities. The work was carried out within the Program of Fundamental Research in the Russian Federation for the long-term period (2021-2030) (№ 122030100170-5). The study drugs (non-immunogenic staphylokinase and alteplase) were provided by OOO SupraGen.

Acknowledgments. The authors are grateful to the Department of Medical Sciences of the Russian Academy of Sciences, researchers and research staff of clinical centers. The authors are deeply grateful to Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary President of the Russian Phlebological Association, the late Professor Alexander Ivanovich Kiriyenko for supervising the study.

Trial ID: ClinicalTrials.gov, NCT04688320.

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; [2]Lomonosov Moscow State University, Moscow; [3]St. Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; [4]Yudin City Clinical Hospital, Moscow; [5]Vinogradov University Clinical Hospital — branch of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; [6]Polyakov Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, Samara; [7]Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza; [8]Penza State University, Penza; [9]Davydovsky City Clinical Hospital, Moscow; [10]City Clinical Emergency Hospital № 25, Volgograd; [11]Kursk State Medical University, Kursk; [12]Botkin City Clinical Hospital named, Moscow; [13]Regional Clinical Hospital, Tver; [14]Bayandin Murmansk Regional Clinical Hospital, Murmansk; [15]Veresaev City Clinical Hospital, Moscow; [16]Pletnev City Clinical Hospital, Moscow; [17]Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow; [18]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo; [19]Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk; [20]Belgorod National Research University, Belgorod; [21]Zakharyin Clinical Hospital № 6, Penza; [22]City Mariinsky Hospital, St. Petersburg; [23]Elizabeth Hospital, St. Petersburg; [24]Regional Clinical Cardiology Dispensary, Saratov; [25]City Clinical Hospital № 4, Vladimir; [26]Kuban State Medical University, Krasnodar; [27]Dolgopolov Vyselki Central District Hospital, Krasnodar Krai; [28]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; [29]Sergiev Posad District Clinical Hospital, Sergiev Posad; [30]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow; [31]Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; [32]Russian University of Medicine, Moscow; [33]OOO SupraGen, Moscow; [34]Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia.

Kirienko A. I. ORCID: 0000-0001-8792-1694, Leontyev S. G.* ORCID: 0000-0001-5675-4248, Yarovaya E. B. ORCID: 0000-0002-6615-4315, Konstantinov S. L. ORCID: 0000-0001-8876-0343, Orlov B. B. ORCID: 0000-0001-5968-5575, Meray Imad ORCID: 0000-0001-6818-8845, Duplyakov D. V. ORCID: 0000-0002-6453-2976, Oleynikov V. E. ORCID: 0000-0002-7463-9259, Vasilyeva E. Yu. ORCID: 0000-0002-6310-7636, Ponomarev E. A. ORCID: 0000-0001-8391-6193, Pribylov S. A. ORCID: 0000-0002-2913-493X, Komarova A. G. ORCID: 0000-0002-9808-1931, Bobkov V. V. ORCID: 0000-0002-9424-2291, Rabinovich R. M. ORCID: 0000-0002-1562-6212, Klein G. V. ORCID: 0000-0002-9042-7969, Shogenov Z. S. ORCID: none, Karabach Yu. V. ORCID: 0009-0006-6992-6575,

Zolkin V. N. ORCID: 0000-0001-9571-1590, Kulabukhov V. V. ORCID: 0000-0003-1769-7038, Kashtalap V. V. ORCID: 0000-0003-3729-616X, Linev K. A. ORCID: 0009-0007-9314-4503, Stryabkova G. I. ORCID: 0009-0000-4685-1802, Yasnopolskaya N. V. ORCID: 0000-0002-4388-7890, Tolmacheva V. Yu. ORCID: 0009-0001-9246-6291, Chefranova Zh. Yu. ORCID: 0000-0002-2106-7461, Lykov Yu. A. ORCID: 0000-0002-4185-5502, Panina E. S. ORCID: 0000-0002-3778-7519, Solovieva N. V. ORCID: 0000-0002-6262-8632, Rybin E. V. ORCID: 0000-0002-3565-2821, Furman N. V. ORCID: 0000-0002-5686-6431, Kulibaba E. V. ORCID: 0000-0001-9094-8716, Makukhin V. V. ORCID: none, Koledinsky A. G. ORCID: 0000-0001-5112-3068, Mullova I. S. ORCID: 0000-0002-9321-6251, Cherepanova N. A. ORCID: 0000-0002-7704-0866, Pavlova T. V. ORCID: 0000-0003-3301-1577, Savvinova P. P. ORCID: 0000-0001-8596-5212, Libov I. A. ORCID: 0000-0002-0912-6342, Igoshin A. S. ORCID: 0000-0002-6197-6512, Bogomazov I. Yu. ORCID: none, Pecherina T. B. ORCID: 0000-0002-4771-484X, Lyudnev L. O. ORCID: none, Vlasov P. N. ORCID: 0000-0003-4912-4293, Avdeeva I. A. ORCID: 0000-0003-4266-5900, Maksimov D. B. ORCID: 0000-0001-8610-4342, Komissarova E. V. ORCID: 0000-0001-6687-549X, Ivanov V. S. ORCID: none, Vyazova N. L. ORCID: 0000-0002-3525-3951, Vyshlov E. V. ORCID: 0000-0003-1536-9313, Kurtasov D. S. ORCID: 0000-0001-6071-3406, Kutsenko V. A. ORCID: 0000-0001-9844-3122, Ivlev O. E. ORCID: 0000-0002-3663-6305, Soplenkova A. G. ORCID: 0000-0003-0703-146X, Tereshchenko S. N. ORCID: 0000-0001-9234-6129, Yavelov I. S. ORCID: 0000-0003-2816-1183, Shakhnovich R. M. ORCID: 0000-0003-3248-0224, Erlikh A. D. ORCID: 0000-0003-0607-2673, Talibov O. B. ORCID: 0000-0001-6381-2450, Semenov A. M. ORCID: 0000-0003-1247-4978, Semenov M. P. ORCID: 0000-0002-6877-4817, Ivanov S. V. ORCID: 0000-0003-0438-9108, Romashova Yu. A. ORCID: 0000-0001-9580-0251, Beregovykh V. V. ORCID: 0000-0002-0210-4570, Archakov A. I. ORCID: 0000-0002-2290-8090, Markin S. S. ORCID: 0000-0002-0242-0282.

*Corresponding author:
LeontievSG2024@yandex.ru

Received: 01.10.2024 **Revision Received:** 16.10.2024 **Accepted:** 23.10.2024

For citation: Kirienko A. I., Leontyev S. G., Yarovaya E. B., Konstantinov S. L., Orlov B. B., Meray Imad, Duplyakov D. V., Oleynikov V. E., Vasilyeva E. Yu., Ponomarev E. A., Pribylov S. A., Komarova A. G., Bobkov V. V., Rabinovich R. M., Klein G. V., Shogenov Z. S., Karabach Yu. V., Zolkin V. N., Kulabukhov V. V., Kashtalap V. V., Linev K. A., Stryabkova G. I., Yasnopolskaya N. V., Tolmacheva V. Yu., Chefranova Zh. Yu., Lykov Yu. A., Panina E. S., Solovieva N. V., Rybin E. V., Furman N. V., Kulibaba E. V., Makukhin V. V., Koledinsky A. G., Mullova I. S., Cherepanova N. A., Pavlova T. V., Savvinova P. P., Libov I. A., Igoshin A. S., Bogomazov I. Yu., Pecherina T. B., Lyudnev L. O., Vlasov P. N., Avdeeva I. A., Maksimov D. B., Komissarova E. V., Ivanov V. S., Vyazova N. L., Vyshlov E. V., Kurtasov D. S., Kutsenko V. A., Ivlev O. E., Soplenkova A. G., Tereshchenko S. N., Yavelov I. S., Shakhnovich R. M., Erlikh A. D., Talibov O. B., Semenov A. M., Semenov M. P., Ivanov S. V., Romashova Yu. A., Beregovykh V. V., Archakov A. I., Markin S. S. Non-immunogenic staphylokinase — a thrombolytic agent in the treatment of massive pulmonary embolism: results of the FORPE clinical trial. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6157. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6157. EDN KUIRTS

Ключевые моменты

- Клиническое исследование ФОРПЕ является первым исследованием, в котором представлены результаты использования неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной тромбоэмболией легочной артерии с гемодинамической нестабильностью. Неиммуногенная стафилокиназа не уступает алтеплазе по эффективности и обладает высоким профилем безопасности. Применение неиммуногенной стафилокиназы не сопровождалось развитием больших кровотечений и геморрагического инсульта.
- Впервые по результатам мультиспиральной компьютерной томографии с контрастированием легочных артерий показано значительное уменьшение тромботических масс и снижение признаков дисфункции правого желудочка после проведения тромболизиса неиммуногенной стафилокиназой.
- Уникальный механизм действия неиммуногенной стафилокиназы позволяет использовать ее в единой дозе 15 мг вне зависимости от массы тела пациентов. Быстрое (10-15 с) однократное болюсное введение неиммуногенной стафилокиназы удобно для использования в неотложной медицине.

Key messages

- The FORPE is the first study to present the non-immunogenic staphylokinase administration experience in patients with massive pulmonary embolism with hemodynamic instability. Non-immunogenic staphylokinase is as effective as alteplase and has a high safety profile. The use of non-immunogenic staphylokinase was not accompanied by major bleeding and hemorrhagic stroke.
- For the first time, the results of computed tomography pulmonary angiography showed a significant reduction in thrombotic masses and a decrease of right ventricular dysfunction after thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase.
- The unique mechanism of action of non-immunogenic staphylokinase allows using in a single dose of 15 mg, regardless of the patient's body weight. Rapid (10-15 s) single bolus administration of non-immunogenic staphylokinase is convenient for use in emergency medicine.

Массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является третьим по распространенности сердечно-сосудистым заболеванием с высокой летальностью во всем мире [1]. Примерно 34% пациентов с массивной ТЭЛА умирают внезапно или в течение нескольких часов после начала симптомов [2]. Для пациентов с массивной ТЭЛА тромболитическая терапия может являться жизнеспасающим подходом к лечению [3], поскольку она уменьшает легочную обструкцию, легочную гипертензию и дисфункцию правого желудочка (ПЖ). Для лечения массивной ТЭЛА высокого риска в Российской Федерации ранее были одобрены алтеплаза, стрептокиназа и урокиназа [4].

Стрептокиназа и урокиназа являются тромболитиками первого поколения с низкой селективностью к фибрину и высоким риском геморрагических осложнений, что ограничивает их применение. Алтеплаза, рекомбинантный активатор плазминогена тканевого типа (r-tPA), одобрен во всем мире для лечения пациентов с массивной ТЭЛА или ТЭЛА высокого риска [5]; эти термины могут использоваться взаимозаменяемо [6].

Тенектеплаза, модифицированный r-tPA, изучалась у нормотензивных пациентов с ТЭЛА промежуточного риска. Тромболитическая терапия с использованием тенектеплазы была ассоциирована со значительным снижением риска гемодинамической декомпенсации или коллапса, однако она сопровождалась повышенной частотой тяжелых экстракраниальных и интракраниальных кровотечений [7].

Таким образом, разработка альтернативного, более эффективного и безопасного тромболитического средства для лечения массивной ТЭЛА является крайне актуальной научно-практической задачей.

Стафилокиназа является тромболитическим препаратом с высокой биологической активностью и фибринолитическими свойствами [8]. При добавлении стафилокиназы к человеческой плазме, содержащей фибриновый тромб, она реагирует с минимальным содержанием плазмина в концентрации 3 ppm на поверхности тромба, образуя комплекс плазмин-стафилокиназа. Этот комплекс, а также плазмин, связанный с фибрином, защищены от ингибирования α2-антиплазмином. При высвобождении из тромба (или образовании в плазме) комплекс плазмин-стафилокиназа быстро ингибируется α2-антиплазмином. При отсутствии тромба в плазме α2-антиплазмин быстро нейтрализует комплекс плазмин-стафилокиназа, высвобождая активную молекулу стафилокиназы и, таким образом, позволяя ей рециркулировать. Рециркуляция стафилокиназы снижает применяемую дозу в клинических условиях и делает ее независимой от массы тела [9].

Ингибирование комплекса плазмин-стафилокиназа в плазме происходит более чем в 100 раз выше, чем в тромбе, что делает стафилокиназу высокоселективной к фибрину и предотвращает системное образование плазмина из плазминогена [10]. Таким образом, риск кровотечения при использовании стафилокиназы ниже, чем при использовании других неселективных к фибрину тромболитиков. Недавний расширенный кинетический анализ реакции стафилокиназы с плазмином показал, что ее каталитическая активность в 1000 раз выше, чем у алтеплазы [11].

Уникальная селективность стафилокиназы к фибрину сделала ее первоочередным кандидатом для использования у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и ишемическим инсультом еще в 1990-х годах. Однако высокая иммуногенность стафилокиназы препятствовала ее широкому использованию. Замена аминокислот, включая Lys74Ala, Glu75Ala и Arg77Ala, привела к более чем 200-кратному снижению титров нейтрализующих антистафилокиназных антител IgG у пациентов с ОИМпST [12]. В исследовании ФРИДОМ1 неиммуногенная стафилокиназа в дозе 15 мг была не менее эффективна тенектеплазы; отсутствие внутричерепных кровоизлияний и высокая эффективность неиммуногенной стафилокиназы позволили ее зарегистрировать для лечения пациентов с ОИМпST [13, 14]. В настоящее время неиммуногенная стафилокиназа входит в Клинические рекомендации и стандарты лечения пациентов с ОИМпST.

В исследовании ФРИДА было показано, что неиммуногенная стафилокиназа является эффективным и безопасным тромболитическим средством для лечения пациентов с ишемическим инсультом в течение 4,5 ч от начала симптомов [15, 16]. Неиммуногенную стафилокиназу легко вводить в виде быстрого однократного болюса (10 с) в единой дозе 10 мг у пациентов с ишемическим инсультом с любой массой тела, что делает ее удобной для применения.

Принимая во внимание высокую тромболитическую активность неиммуногенной стафилокиназы и ее безопасность, показанную в предыдущих исследованиях и реальной клинической практике, было принято решение о проведении клинического исследования неиммуногенной стафилокиназы в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА и гемодинамической нестабильностью.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники. Многоцентровое открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование ФОРПЕ в двух параллельных группах было проведено в 23 клинических центрах России. Протокол исследования утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации (разрешение № 16 от 15 января 2019г, версия 1.0) и этическим комитетом Министерства здравоохранения Российской Федерации (прото-

Таблица 1

Критерии включения и невключения.

Критерии включения	Критерии невключения
• Мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше; • Верифицированный диагноз массивная ТЭЛА (с помощью МСКТ); • Признаки дисфункции ПЖ (как минимум один): конечный диастолический диаметр ПЖ >30 мм в парастернальной позиции; отношение диаметров ПЖ/ЛЖ в диастолу >1,0; гипокинез свободной стенки ПЖ (признак Mc Connel); скорость кровотока через трикуспидальный клапан в систолу >2,6 м/с; • Признаки гемодинамической нестабильности (как минимум один): САД <90 мм рт.ст. длительностью >15 мин; снижение САД более чем на 40 мм рт.ст. с длительностью >15 мин вне связи с аритмией, гиповолемией или сепсисом; необходимость использования вазопрессоров для поддержания САД ⩾90 мм рт.ст., несмотря на адекватную коррекцию объема циркулирующей крови; необходимость сердечно-легочной реанимации; • Согласие пациента на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед. после: — женщины, имеющие отрицательный тест на беременность и использующие средства контрацепции. В исследовании также могут принять участие женщины, не способные к деторождению; — мужчины, использующие барьерные средства контрацепции	• Повышенный риск кровотечений: — обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 мес., геморрагический диатез; — внутричерепное (в т.ч. субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта; — геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе; — ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение последних 6 мес. за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4,5 ч; — заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в т.ч. новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); — обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 3 мес., недавняя черепно-мозговая травма; — длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (>2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция некомпрессируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); — тяжелые заболевания печени, в т.ч. печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в т.ч. варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; — подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 мес.; — новообразование с повышенным риском развития кровотечения; — одновременный прием пероральных антикоагулянтов, например, варфарина при МНО >1,3; — артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; — тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия; — острый панкреатит; — бактериальный эндокардит, перикардит; — подозрение на расслаивающую аневризму аорты; — любые другие состояния, по мнению врача связанные с высоким риском кровотечения. • Лактация, беременность; • Известная гиперчувствительность к алтеплазе, неиммуногенной стафилокиназе

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, МНО — международное нормализованное отношение, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием легочных артерий, ПЖ — правый желудочек, САД — систолическое артериальное давление, ТЭЛА — тромбоэмболия легочных артерий.

кол № 182 от 4 декабря 2018г, версия протокола 1.0). Последующие изменения в протокол заключались в исключении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с контрастированием легочных артерий на 7-й день после введения препарата, добавление анализа D-димера после тромболизиса, а также корректировку списка разрешенных антикоагулянтов для апиксабана. Изменения в протокол утверждены этическим комитетом Минздрава России (протокол № 278 от 22 июня 2021г, версия 2.0) и локальными этическими комитетами клинических центров. Исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT04688320.

Участники исследования соответствовали следующим критериям: возраст от 18 лет и старше, массивная ТЭЛА с началом симптомов не более 14 дней до рандомизации, гемодинамическая нестабильность, определяемая в соответствии с критериями Российских клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений [4] и Рекомендаций ESC по диагностике и лечению острой легочной эмболии [17], и дисфункция ПЖ, определяемая методом МСКТ. Критерии включения и невключения в исследование представлены в таблице 1. Протокол исследования опубликован ранее [18].

Исследование проводилось в соответствии с требованиями действующего законодательства, правилами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией. Все участники исследования или их законные представители предоставили письменное информированное согласие до включения в исследование. Пациенты, неспособные подписать самостоятельно информированное согласие ввиду тяжести массивной ТЭЛА, могли быть включены в исследование на основании решения консилиума:

данное положение было указано в Протоколе исследования, Информационном листке пациента и форме Информированного согласия пациента на участие в исследовании, которые были одобрены Минздравом России (разрешение № 16 от 15.01.2019г), Советом по Этике МЗ РФ (протокол № 182 от 04.12.2018г, № 278 от 22.06.2021г) и Локальными комитетами по этике на базе исследовательских центров.

Результаты эффективности и безопасности оценивались в клинических центрах, а затем анализировались Независимым комитетом по мониторингу данных (НКМД) при достижении 25%, 50%, 75% и 100% набора пациентов. Члены НКМД перечислены в Приложении 1 и являются соавторами этой статьи.

Промежуточный анализ результатов исследования выполнялся для оценки хода исследования, в частности, для возможного экстренного прекращения из-за низкой эффективности или недостаточной безопасности исследуемого препарата.

Рандомизация. Участники исследования были случайным образом распределены (1:1) для получения неиммуногенной стафилокиназы, либо алтеплазы методом конвертов от 1 до 310 (77 блоков из четырех препаратов и один блок из двух препаратов). Последовательность рандомизации была создана независимым биостатистиком с использованием сгенерированных компьютером случайных чисел. Чтобы обеспечить надлежащую рандомизацию и минимизировать предсказуемость содержимого конвертов, конверты вскрывались в порядке возрастания номеров сотрудниками отделения реанимации или неотложной кардиологии. Исследование носило открытый характер ввиду различий в режимах дозирования и формах выпуска исследуемого препарата и препарата сравнения. Пациенты также знали о назначенном им лечении. Главные исследователи не имели доступа к данным после того, как база данных была закрыта.

Процедуры. Неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®, МНН/химическое наименование — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, ООО "СупраГен", Москва, Россия) вводилась в дозе 15 мг в виде однократного внутривенного болюса в течение 10-15 с, независимо от веса тела. Препарат алтеплазы (Актилизе®, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Германия) вводился в виде внутривенного болюса в дозе 10 мг в течение 1-2 мин, а оставшаяся доза 90 мг — путем непрерывной внутривенной инфузии в течение 2 ч (максимум 100 мг). У пациентов с массой тела <65 кг общая доза алтеплазы не превышала 1,5 мг/кг. Обе группы лечения получали антикоагулянтную терапию нефракционированным гепарином или низкомолекулярным гепарином. Введение нефракционированного гепарина начиналось в виде внутривенного болюса сразу после рандомизации в обеих группах. Болюс не вводился пациентам, которые уже получили внутривенный болюс или инфузию нефракционированного гепарина или низкомолекулярного гепарина на догоспитальном этапе. В таких случаях начало инфузии откладывалось до 12 ч после последней инъекции низкомолекулярного гепарина. Скорость инфузии гепарина впоследствии корректировалась для поддержания активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-2,5 раза выше верхней границы нормы для конкретной лаборатории. Использование прямых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран и ривароксабан) и антагонистов витамина К не разрешалось в течение первых 48 ч после рандомизации. Согласно действующим клиническим рекомендациям, все пациенты получали антикоагулянтную терапию в течение как минимум 6 мес. [4]. После первых 6 мес. прекращение или продление лечения антикоагулянтами оставалось на усмотрение лечащего врача.

Состояние пациентов оценивалось исследователями во время скрининга, в течение первых суток после рандомизации, через 2 дня, 7 дней, 14 дней и 30 дней после рандомизации. На скрининге проводилось физикальное обследование, сбор анамнеза, стратификация риска смертности по PESI [19]. Для количественной оценки степени обструкции легочной артерии с помощью МСКТ рассчитывался индекс Qanadli и КТ индекс по А. И. Кириенко [4] исходно и через 24 ч после введения препарата [20] (Приложение 2). МСКТ также использовалась для оценки дисфункции ПЖ. Эхокардиография проводилась исходно, на 1-й и 7-й дни после введения препарата и при выписке для оценки систолического давления в легочной артерии (СДЛА). Жизненно-важные показатели пациентов (артериальное давление, частота сердечных сокращений, пульс, сатурация и частота дыхания) контролировались каждый час в течение первых 24 ч после тромболизиса и на последующих визитах. Амбулаторный визит проводился на 30-й день после рандомизации.

Оценка. Первичной конечной точкой эффективности была смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации. Вторичными конечными точками эффективности было изменение СДЛА на 7-й день после рандомизации, гемодинамический коллапс в течение 7 дней после рандомизации, рецидив ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации, смерть от ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации, смерть от всех причин в течение 30 дней после рандомизации. Комбинированная конечная точка эффективности заключалась в сумме гемодинамического коллапса в течение 7 дней после рандомизации, рецидива ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации и смерти от всех причин в течение 30 дней после рандомизации.

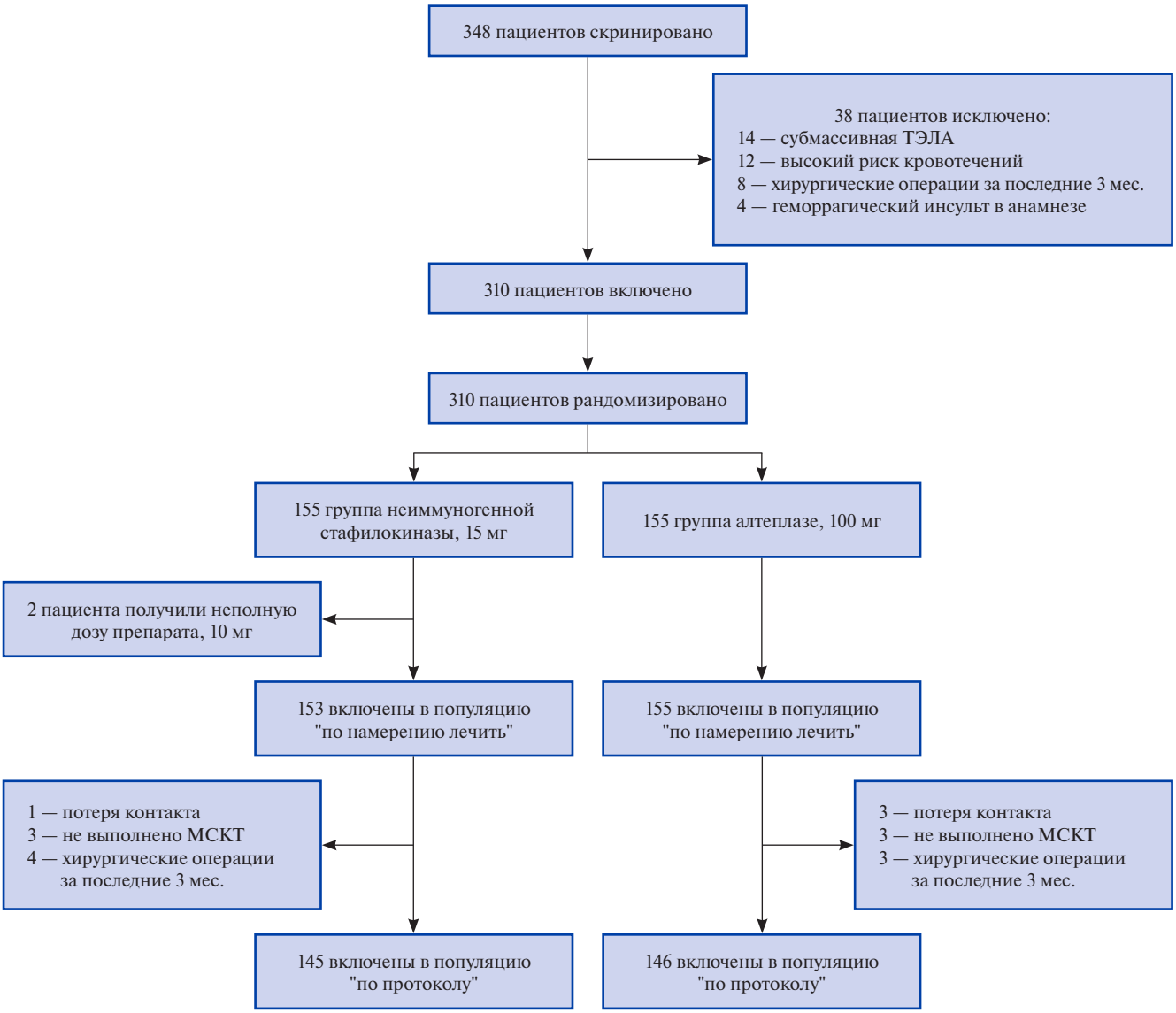


Рис. 1. Схема исследования.
Сокращения: МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Конечными точками безопасности были ишемический и геморрагический инсульт в течение 7 дней после рандомизации, кровотечения 3 и 5 типов по классификации BARC [21] в течение 30 дней после рандомизации, количество и тяжесть серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в течение 30 дней после рандомизации.

Все первичные и вторичные конечные точки эффективности, а также СНЯ оценивались исследователями в клинических центрах. НКМД оценивал документальное оформление СНЯ независимо от сотрудников клинических центров и исследователей.

Статистический анализ. Размер выборки был рассчитан на основе результатов предыдущих исследований. Согласно опубликованным данным, уровень смертности от массивной ТЭЛА без лечения составляет 30% [22]. Госпитальная летальность у пациентов с массивной ТЭЛА после тромболизиса с помощью болюсного и болюсно-инфузионного введения алтеплазы варьируется от 8% до 13,4%, в среднем 10% [23, 24]. Поскольку средняя разница между группами, получавшими и не получавшими лечение алтеплазой, составляла 20%, предел не меньшей эффективности для исследования был определен как 10%. Было рассчитано, что для достижения 80% статистической мощности потребуется 155 пациентов для каждой группы лечения (включая 10% потенциального выбывания) с двусторонним значением $p<0,05$. Гипотеза "не меньшей эффективности" подтверждалась, если нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) для смерти от всех причин в течение 7 дней после рандомизации не пересекала границу "не меньшей

Таблица 2

Исходные демографические данные, клинические характеристики и сопутствующие заболевания участников исследования

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)	Алтеплаза (n=155)	p
Пол			
— Мужчин	71 (46%)	81 (52%)	0,31
— Женщин	84 (54%)	74 (48%)	0,31
Возраст, лет	64,1 (13,3)	61,9 (12,6)	0,07
Пациенты старше 75 лет	39 (25%)	23 (15%)	0,02
Масса тела, кг	92 (19)	92 (19)	0,82
Индекс массы тела, кг/м^2	31,9 (6,4)	31,2 (6,1)	0,32
Факторы риска ТЭЛА			
Тромбоз глубоких вен	112 (72%)	116 (75%)	0,70
Артериальная гипертензия	119 (77%)	122 (79%)	0,79
Ишемическая болезнь сердца	27 (17%)	27 (17%)	1,00
Аритмия	21 (14%)	21 (14%)	1,00
COVID-19	39 (25%)	31 (20%)	0,34
Диабет	28 (18%)	29 (19%)	1,00
Дислипидемия	25 (16%)	25 (16%)	1,00
Курение	25 (16%)	37 (24%)	0,12
ХОБЛ, бронхиальная астма	17 (11%)	16 (10%)	1,00
Анамнез			
ТЭЛА	15 (10%)	13 (9%)	0,84
Ишемический инсульт	9 (6%)	10 (7%)	1,00
Инфаркт миокарда	4 (3%)	5 (3%)	1,00
Транзиторная ишемическая атака	1 (1%)	2 (1%)	1,00
Протезирование тазобедренного или коленного сустава	4 (3%)	5 (3%)	1,00
Характеристика ТЭЛА			
Изолированная ТЭЛА	27 (17%)	24 (15%)	1,00
ТЭЛА, ассоциированная с тромбозом глубоких вен	128 (83%)	131 (85%)	1,00
Стратификация риска по шкале PESI, балл	135,0 (116-149,5)	128,0 (112,5-144,5)	0,10
PESI класс I	0 (0%)	0 (0%)	1,00
PESI класс II	3 (2%)	5 (3%)	0,72
PESI класс III	16 (10%)	18 (12%)	0,86
PESI класс IV	33 (21%)	50 (32%)	0,04
PESI класс V	103 (67%)	82 (53%)	0,02
Время от начала симптомов до тромболизиса, ч	27,0 (11,8-80,5)	17,1 (8,5-68,5)	0,02
Время от рандомизации до тромболизиса, мин	15,0 (5,0-30,0)	15,0 (8,0-30,0)	1,00
Индекс Qanadli, %	65,8 (19,8)	67,8 (19,7)	0,35
КТ индекс по А. И. Кириенко, балл	15,63±1,45	15,51±1,48	0,48
КДД ПЖ, мм	50,00 (45,00-56,25)	50,43 (46,74-55,17)	0,95
КДД ПЖ/ЛЖ	1,39 (1,30-1,52)	1,40 (1,34-1,51)	0,62
СДЛА, мм рт.ст.	60,4 (15,4)	59,9 (15,7)	0,96
Скорость кровотока через трикуспидальный клапан, м/с	2,94 (0,94)	2,94 (0,89)	0,70
Гипокинез свободной стенки ПЖ (признак Mc Connel)	28 (18%)	24 (16%)	0,65
Тропонин I, нг/мл	0,29 [0,08; 1,03], n=50	0,23 [0,08; 1,91], n=52	0,75
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	90 (85-100)	90 (85-100)	0,98
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	60 (52-65)	60 (53-69)	0,47
Частота сердечных сокращений, уд./мин	110 (90-115)	110 (92-115)	0,41
Частота дыхания, вдохов в мин	24 (20-27)	24 (21-26)	0,98
SpO_2, %	89 (88-90)	89 (88-92)	0,30
D-димер, нг/мл	10250 (8562-14520)	10190 (8490-14680)	1,00

Примечание: данные представлены как n (%), M (SD) или Med (IQR).

Сокращения: КДД — конечно-диастолический диаметр, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

эффективности" в 10%. Гипотеза "не меньшей эффективности" проверялась с использованием t-критерия Уэлча для первичной конечной точки эффективности. Конечные точки анализировались как в популяции по намерению лечить, которая включала всех рандомизированных пациентов, так и в популяции по протоколу, которая включала пациентов, которые строго выполнили требования протокола и получили полную дозу исследуемого препарата.

Статистический анализ проводился с использованием среды статистического анализа R (версия 4.2). Непрерывные переменные описаны средним и стандартным отклонением (M±SD) или медианой и квартилями (Med [Q1; Q3]). Категориальные переменные представлены абсолютными и относительными частотами. Для сравнения непрерывных переменных использовался U-критерий Манна-Уитни, для сравнения категориальных переменных использовался двусторонний точный тест Фишера. Отношение шансов (ОШ) и соответствующие 95% ДИ оценивались при помощи метода максимального правдоподобия для гипергеометрического распределения. Возможная связь между длительностью времени от начала симптомов ТЭЛА до проведения тромболитической терапии и смертью от всех причин исследовалась при помощи логистической регрессии. Смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации была включена в качестве зависимой переменной, а логарифм времени от начала симптомов до тромболизиса в часах, а также пол, возраст, тип лечения и индекс массы тела были включены в качестве независимых переменных. Уровень значимости был принят равным 0,05.

Финансирование. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030гг) (№ 122030100170-5). Исследуемые препараты (неиммуногенная стафилокиназа и алтеплаза) предоставлены ООО "СупраГен".

Результаты

348 пациентов в 23 клинических центрах в России прошли скрининг в период с 25 декабря 2020г по 27 июня 2023г. Из них 38 пациентов не соответствовали критериям включения (рис. 1). Таким образом, 310 пациентов были рандомизированы в группу неиммуногенной стафилокиназы (155 (50%)) или алтеплазы (155 (50%)). 295 пациентов подписали форму информированного согласия самостоятельно; 12 пациентов (3 в группе неиммуногенной стафилокиназы и 9 в группе алтеплазы) были включены в исследование на основании решения консилиума; впоследствии они подписали информированное согласие самостоятельно. 3 пациента не подписали форму информированного согласия из-за смерти в отделении интенсивной терапии.

Два пациента в группе неиммуногенной стафилокиназы получили уменьшенную дозу исследуемого препарата из-за ошибки исследователя. С одним пациентом в группе неиммуногенной стафилокиназы и тремя пациентами в группе алтеплазы был потерян контакт, в связи с чем оценить эффективность и безопасность проведенной терапии на 30-й день не представлялось возможным. Кроме того, 7 пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы и 6 пациентов в группе алтеплазы были исключены из анализа эффективности, поскольку они не соответствовали критериям включения (были ошибочно включены исследователями). Таким образом, 145 пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы и 146 пациентов в группе алтеплазы были включены в анализ эффективности в популяции "по протоколу". Количество исключенных пациентов (19 в сумме) не превышает запланированный 10%-й порог потенциально выбывших из исследования участников, что позволяет доказать гипотезу "не меньшей эффективности" на достаточной выборке. Однако в анализ безопасности были включены все 310 пациентов.

Исходные демографические данные, клинические характеристики ТЭЛА и сопутствующие заболевания были схожи между группами лечения (табл. 2). Среди общего числа 152 (49%) пациента были мужчинами, а средний возраст участников составил 63 года. Однако пациенты в группе неиммуногенной стафилокиназы имели более высокий средний возраст (p=0,07) и средний балл PESI (p=0,10), чем пациенты группы алтеплазы. В группе неиммуногенной стафилокиназы было статистически значимо больше пациентов в возрасте 75 лет, чем в группе алтеплазы (p=0,02), а также пациентов с очень высоким риском смертности, относящихся к классу V по PESI (p=0,02).

Изолированная ТЭЛА наблюдалась у 17% пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы и у 15% пациентов в группе алтеплазы, тогда как 83% и 85% пациентов, соответственно, имели ТЭЛА, ассоциированную с тромбозом глубоких вен [25]. Обе группы были сопоставимы по количеству факторов риска ТЭЛА — артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, дислипидемии, сахарному диабету, курению, хронической обструктивной болезни легких. Анамнез пациентов обеих групп был отягощен в равной степени предшествующими ТЭЛА, ишемическим инсультом, инфарктом миокарда, а также протезированием тазобедренного или коленного сустава. Пациенты с сопутствующей патологией продолжали приём ранее назначенных препаратов — гипотензивных средств (β-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы ангиотензиновых рецепторов), гиполипидемических, гипогликемических средств, диуретиков, бронхолитиков.

Таблица 3

Результаты эффективности в популяции "по протоколу"

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=145)	Алтеплаза (n=146)	ОШ (95% ДИ)	P
Первичная конечная точка эффективности				
Смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации	3 (2%)	4 (3%)	0,75 (0,11-4,52)	1,00
Вторичные конечные точки эффективности				
Гемодинамический коллапс в течение 7 дней после рандомизации	1 (1%)	3 (2%)	0,33 (0,01-4,19)	0,62
Рецидив ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации	1 (1%)	2 (1%)	0,50 (0,01-9,73)	1,00
СДЛА, мм рт.ст.				
При поступлении	59,0 [50,0-69,0]	58,0 [51,0-69,0]		0,75
Через 7 дней после рандомизации	36,0 [31,0-44,0], P<0,001	35,0 [29,0-41,0], P<0,001		0,26
Смерть от ТЭЛА в течение 30 дней после рандомизации	4 (3%)	2 (1%)	2,04 (0,29-22,86)	0,45
Смерть от всех причин в течение 30 дней после рандомизации	6 (4%)	4 (3%)	1,53 (0,35-7,54)	0,54
Комбинированная конечная точка эффективности — сумма гемодинамического коллапса в течение 7 дней после рандомизации, рецидива ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации и смерти от всех причин в течение 30 дней после рандомизации	7 (5%)	8 (5%)	0,88 (0,26-2,85)	1,00

Примечание: данные представлены как n (%) или Med (IQR).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

Массивность тромботического поражения легочных артерий включенных в исследование пациентов подтверждена данными МСКТ. Индекс Qanadli и КТ-индекс по А. И. Кириенко у пациентов обеих групп отражает окклюзию 2/3 ветвей легочных артерий. Все пациенты имели признаки дисфункции ПЖ: конечный диастолический диаметр >30 мм (50,00 мм в группе неиммуногенной стафилокиназы и 50,43 мм в группе алтеплазы, p=0,95), отношение конечного диастолического диаметра ПЖ к левому желудочку >1,00 (1,39 и 1,40, соответственно, p=0,62), скорость кровотока через трикуспидальный клапан >2,6 м/с (2,94 м/с в обеих группах, p=0,70). Пациенты с массивным тромботическим поражением легочного русла имели легочную гипертензию II степени (СДЛА 60,4 мм рт.ст. и 59,9 мм рт.ст. в группе неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы, соответственно, p=0,96).

Все пациенты, включенные в исследование, были охарактеризованы как гемодинамически нестабильные: медиана систолического артериального давления (САД) составляла 90 мм рт.ст. (p=0,98), насыщение крови кислородом — 89% (p=0,30), одышка — 24 дых. дв./мин (p=0,98) и тахикардия с частотой сердечных сокращений 110 уд./мин (p=0,41) в обеих группах.

Десятикратное превышение нормы уровня тропонина I в группах исследования — 0,29 нг/мл в группе неиммуногенной стафилокиназы и 0,23 нг/мл в группе алтеплазы (p=0,75) является маркером повреждения миокарда.

У пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы время от начала симптомов до проведения тромболизиса было в 1,6 раз больше по сравнению с пациентами в группе алтеплазы (p=0,02). Время от рандомизации до начала тромболизиса было одинаковым (p=1,00).

Первичная конечная точка эффективности — смерть от всех причин в течение 7 дней после рандомизации — в группе неиммуногенной стафилокиназы составила 2% в популяции "по намерению лечить" и 2% в популяции "по протоколу"; в группе алтеплазы этот показатель составил 3% (ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,11-4,49; p=1,00) и 3% (ОШ 0,75, 95% ДИ: 0,11-4,52; p=1,00), соответственно (табл. 3). Разница в смертности от всех причин в течение семи дней составила 0,6% (-2,8 — -4,0) в популяции "по намерению лечить" и 0,6% (-2,9 — -4,2) в популяции "по протоколу". Таким образом, нижний предел 95% ДИ не пересек границу "не меньшей эффективности" ($p_{\text{не меньшей эффективности}}<0,001$).

Обе группы были сопоставимы по количеству гемодинамических коллапсов, рецидивов ТЭЛА, значениям СДЛА и по смертности от ТЭЛА в течение 7 дней после рандомизации (табл. 3).

Вторичная конечная точка эффективности — смерть от всех причин в течение 30 дней после рандомизации — составила 4% в группе неиммуногенной стафилокиназы и 3% в группе алтеплазы (p=0,54) (табл. 3).

Комбинированная конечная точка эффективности — сумма гемодинамического коллапса в течение 7 дней, рецидива ТЭЛА в течение 7 дней и смерти от всех причин в течение 30 дней после рандомизации — была достигнута у 7 пациентов (5%) в группе

Таблица 4

Динамика эмболического поражения легочных артерий и признаков дисфункции ПЖ

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)		Алтеплаза (n=155)		P
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ	
Индекс Qanadli, %					
До тромболизиса	65,8±19,8	64,2-67,1	67,8±19,7	66,2-69,3	0,35
Через 24 ч после	47,4±20,0, p<0,001	45,6-48,3	45,9±19,8, p<0,001	43,9-47,2	0,73
КТ индекс по А. И. Кириенко, балл					
До тромболизиса	15,63±1,45	15,4-15,86	15,51±1,48	15,28-15,75	0,48
Через 24 ч после	12,54±3,32, p<0,001	12-13,09	12,29±3,46, p<0,001	11,72-12,85	0,53
Конечный диастолический диаметр правого желудочка, мм					
До тромболизиса	50,00 [45,00; 56,25]	48,75-52,50	50,43 [46,74; 55,17]	49,00-51,66	0,626
Через 24 ч после	39,68 [35,67; 44,46], p<0,001	38,00-41,82	40,26 [36,60; 44,00], p<0,001	39,04-41,48	0,904
Конечный диастолический диаметр правого желудочка/левого желудочка					
До тромболизиса	1,39 [1,30; 1,52]	1,36-1,42	1,40 [1,34; 1,51]	1,38-1,43	0,161
Через 24 ч после	1,07 [0,97; 1,16], p<0,001	1,02-1,10	1,09 [0,98; 1,18], p<0,001	1,05-1,12	0,120
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст.					
До тромболизиса	60,44±15,39	58-62,88	60,27±15,18	57,85-62,68	0,97
Через 24 ч после	45,64±14,17, p<0,001	43,36-47,92	43,90±12,33, p<0,001	41,94-45,87	0,41
Через 7 дней	38,75±11,68	36,78-40,73	37,18±12,12	35,1-39,26	0,20
При выписке	36,26±12,15	34,29-38,24	36,35±12,27	34,37-38,33	0,85
Скорость регургитации через трикуспидальный клапан, м/с					
До тромболизиса	2,94±0,94	2,79-3,09	2,95±0,89	2,8-3,09	0,68
Через 24 ч после	2,45±0,92, p<0,01	2,3-2,6	2,40±0,88, p<0,01	2,26-2,55	0,63
Через 7 дней	2,15±0,90	2,0-2,31	2,15±0,93	1,99-2,31	0,79
При выписке	1,97±0,88	1,82-2,11	1,91±0,92	1,76-2,06	0,45
Гипокинез свободной стенки правого желудочка (признак Mc Connel), n (%)					
До тромболизиса	28 (18,1%)	12,3-25,0	24 (15,5%)	10,2-22,2	0,65
Через 24 ч после	12 (7,7%), p<0,001	4,1-13,1	14 (9,0%), p<0,001	5,0-14,7	0,84
Через 7 дней	6 (3,9%)	14-8,2	4 (2,6%)	0,7-6,5	0,75
При выписке	3 (1,9%)	0,4-5,6	4 (2,6%)	0,7-6,5	1,00

Примечание: данные представлены как n (%), M (SD) или Med (IQR).

Сокращение: ДИ — доверительный интервал.

неиммуногенной стафилокиназы и 8 пациентов (5%) в группе алтеплазы (p=1,00; табл. 3).

В качестве *post hoc* анализа была исследована связь между временем от начала симптомов до проведения тромболизиса и смертностью от всех причин в течение 7 дней после рандомизации с использованием логистической регрессии. Согласно результатам проведенного анализа, не было выявлено никакой значимой связи между задержкой лечения и смертностью (p=0,24). Однако возраст (p=0,012) и мужской пол (p=0,005) были достоверно связаны с увеличением смертности [26].

Тромболитическая терапия неиммуногенной стафилокиназой способствовала снижению индекса Qanadli, КТ-индекса, СДЛА и признаков дисфункции ПЖ. В таблице 4 представлена динамика этих показателей.

В группе неиммуногенной стафилокиназы не было зарегистрировано ни одного случая геморрагического инсульта, тогда как в группе алтеплазы было три случая (2%) геморрагического инсульта (p=0,25; табл. 5). Согласно классификации BARC, два случая геморрагического инсульта в группе алтеплазы были классифицированы как кровотечение типа 3; гематома, потребовавшая переливания крови, и легочное кровотечение также были классифицированы как кровотечение типа 3 по BARC. В группе неиммуногенной стафилокиназы не было кровотечений типа 3 по BARC (p=0,12). Геморрагический инсульт в группе алтеплазы, который привел к смерти пациента, был расценен как кровотечение типа 5 по BARC. В группе неиммуногенной стафилокиназы кровотечений типа 5 по BARC не наблюдалось (p=1,00, табл. 5).

Среди пациентов в группе неиммуногенной стафилокиназы у 10 пациентов было по одному СНЯ, у 1 пациента было два СНЯ (рецидив ТЭЛА, приведший к смерти). В группе алтеплазы у 9 пациентов было по одному СНЯ, у 2 пациентов было по два СНЯ (рецидив ТЭЛА, приведший к смерти, и геморрагический инсульт, приведший к отеку мозга), и у 1 пациента было четыре СНЯ (геморрагический инсульт, приведший к отеку мозга, дислокации ствола мозга и смерти).

Таблица 5

Оценка безопасности

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)	Алтеплаза (n=155)	ОШ (95% ДИ)	P
Геморрагический инсульт в течение 7 дней после рандомизации	0 (0%)	3 (2%)	0,00 (0,00-2,41)	0,25
Кровотечение типа 3 по BARC в течение 30 дней после рандомизации	0 (0%)	4 (3%)	0,00 (0,00-1,50)	0,12
Кровотечение типа 5 по BARC в течение 30 дней после рандомизации	0 (0%)	1 (1%)	0,00 (0,00-0,39)	1,00
Ишемический инсульт в течение 7 дней после рандомизации	0 (0%)	0 (0%)	—	1,00
Количество СНЯ	12	17	—	0,81
Количество НЯ	391	432	—	—

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, НЯ — нежелательные явления, ОШ — отношение шансов, СНЯ — серьезные нежелательные явления.

Все СНЯ (100%) в группе неиммуногенной стафилокиназы не были связаны с исследуемым препаратом, тогда как в группе алтеплазы 47% СНЯ имели определенную связь с исследуемым препаратом (p=0,009). Перечень СНЯ представлен в Приложении 3.

Через 24 ч после проведения тромболизиса в группе неиммуногенной стафилокиназы отмечено незначительное снижение фибриногена с 3,7 до 3,5 г/л (5,4%, p=0,263), в то время как в группе алтеплазы уровень фибриногена статистически значимо снизился с 3,5 до 2,3 г/л (34,3%, p<0,001). Различия между группами статистически достоверны (p=0,001). Полученные результаты находятся в полном соответствии с литературными данными и проведенными ранее клиническими исследованиями [13, 16], согласно которым применение неиммуногенной стафилокиназы приводит к минимальному снижению уровня фибриногена в крови по сравнению с другими тромболитическими препаратами — не более 10%, в то время как у стрептокиназы снижение от исходного уровня фибриногена составляет 84%, проурокиназы — 47%, алтеплазы — 60%, тенектеплазы — 15% (данные из инструкций по медицинскому применению соответствующих препаратов). При выписке уровень фибриногена соответствовал нормальным значениям в обеих группах — 3,9 г/л (p=0,88). Высокая фибринселективность неиммуногенной стафилокиназы приводит к минимальному фибриногенолизу в системном кровотоке, что может объяснять отсутствие геморрагических осложнений при ее использовании.

Обсуждение

Системная тромболитическая терапия — патогенетически обоснованный нехирургический метод лечения массивной ТЭЛА, позволяющий быстро снизить постнагрузку на ПЖ путём лизиса тромбов в лёгочном артериальном русле, улучшить лёгочную перфузию и, таким образом, стабилизировать системную гемодинамику.

В метаанализе 15 клинических исследований тромболитической терапии ТЭЛА, включавшем 2057 пациентов, сообщалось о снижении ранней смертности с 3,9% (40/1024) в контрольной группе, получавшей гепарин, до 2,3% в группе тромболизиса (24/1033) [27]. В ранних исследованиях урокиназы и стрептокиназы у гемодинамически нестабильных пациентов с массивной ТЭЛА, т.н. ТЭЛА высокого риска, выполненных в 70-80-х гг прошлого столетия, отмечен высокий уровень смертности (7%) и больших кровотечений (до 45%) [28-30]. Ретроспективное исследование алтеплазы у гемодинамически нестабильных пожилых пациентов с ТЭЛА высокого риска также показало высокую смертность (13%) и геморрагические осложнения в 7% случаев [23].

Последующие клинические исследования проводились у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА промежуточного и низкого риска. В исследовании MAPPET при применении алтеплазы смертность в течение 7 дней составила 3% [31]. В исследовании PEITHO у пациентов с ТЭЛА промежуточного риска с поражением ПЖ тенектеплаза показала высокую эффективность в снижении 7-дневной смертности до 1,2%, однако высокая частота геморрагических осложнений (12%) не позволила включить тенектеплазу в список разрешенных препаратов для лечения ТЭЛА [7]. В настоящее время стартовало клиническое исследование PEITHO-3, в котором пациентам с ТЭЛА промежуточно-высокого риска с поражением ПЖ вводится уменьшенная доза алтеплазы (0,6 мг/кг инфузионно в зависимости от массы тела, максимально 50 мг) [32]. Ожидается, что снижение дозы алтеплазы будет способствовать сокращению развития нежелательных явлений.

Клиническое исследование ФОРПЕ является первым исследованием, в котором представлены результаты использования неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью. Было показано, что неиммуногенная стафилокиназа не уступает алтеплазе по первич-

ной конечной точке эффективности — смертности от всех причин в течение 7 дней после рандомизации у гемодинамически нестабильных пациентов с массивной ТЭЛА ($p_{\text{не меньшей эффективности}}<0,001$).

Первичная конечная точка в группе неиммуногенной стафилокиназы была аналогична таковой в группе алтеплазы (p=1,00). 30-дневная смертность была несколько выше в группе неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с группой алтеплазы, что может быть объяснено более высоким средним возрастом в группе неиммуногенной стафилокиназы, большим числом пациентов старше 75 лет в группе неиммуногенной стафилокиназы, чем в группе алтеплазы, большим числом пациентов V класса риска смертности по PESI и большим числом пациентов с COVID-19 в анамнезе, отягчающим течение ТЭЛА [33].

Известно, что тромболитическая терапия сопряжена с высоким риском развития кровотечений. В исследовании ФОРПЕ применение неиммуногенной стафилокиназы не вызывало развитие больших кровотечений и геморрагического инсульта, в то время как на фоне использования алтеплазы геморрагический инсульт с отеком мозга и дислокацией ствола мозга зарегистрирован у 2% пациентов (p=0,25); большие кровотечения типа 3 и 5 по BARC зарегистрированы у 3% пациентов (p=0,12).

Исследование ФОРПЕ — первое клиническое исследование, проведенное у пациентов с массивной ТЭЛА с очень высоким риском ранней смерти (30%) согласно классификации PESI, со значительным преобладанием пациентов V класса в группе неиммуногенной стафилокиназы (67% vs 53% в группе алтеплазы, p=0,02). У всех пациентов, включенных в исследование, была нестабильная гемодинамика, тахикардия, тахипноэ, гипоксемия, легочная гипертензия и дисфункция ПЖ. Стоит отметить, что исходное САД в обеих группах составляло 90 (85-100) мм рт.ст., что указывает на то, что не у всех пациентов САД было <90 мм рт.ст. при госпитализации. Однако у всех пациентов наблюдалось по крайней мере одно клиническое проявление, которое позволяло классифицировать их состояние как гемодинамически нестабильное [4]. Так, у 19 пациентов (12%) в группе неиммуногенной стафилокиназы и у 22 пациентов (14%) в группе алтеплазы наблюдалось падение САД более чем на 40 мм рт.ст. от нормального уровня более чем 15 мин и не вызванное впервые возникшей аритмией, гиповолемией или сепсисом. Кроме того, 15 пациентам (10%) в группе неиммуногенной стафилокиназы и 20 пациентам (13%) в группе алтеплазы потребовались вазопрессоры для поддержания артериального давления на уровне >90 мм рт.ст., несмотря на адекватное наполнение и гипоперфузию органов. Наконец, двум пациентам (1%) в группе неиммуногенной стафилокиназы и одному пациенту (1%) в группе алтеплазы потребовалась сердечно-легочная реанимация при поступлении в стационар. Таким образом, пациенты, включенные в исследование, могли иметь при скрининге артериальное давление, близкое к норме, однако они отвечали признакам гемодинамической нестабильности.

В исследовании ФОРПЕ впервые использована МСКТ для оценки динамики объема эмболического поражения легочных артерий. МСКТ показала значительное снижение тромботических масс через 24 ч после тромболизиса как в группе неиммуногенной стафилокиназы, так и в группе алтеплазы. Уменьшение объема тромботических масс после проведения тромболизиса способствовало снижению давления в лёгочных артериях, увеличению сердечного выброса, сокращению признаков правожелудочковой дисфункции. Восстановление легочной перфузии позволило стабилизировать системную гемодинамику, уменьшить тахипноэ, улучшить газообмен и снизить тахикардию. Нормализация показателей жизненно-важных функций отмечалась уже в первые сутки после проведения тромболизиса у большинства пациентов.

Неиммуногенная стафилокиназа используется в виде однократного болюса в дозе 15 мг в течение 10-15 с, независимо от массы тела у всех пациентов с массивной ТЭЛА, что упрощает их лечение. Быстрое однократное болюсное введение неиммуногенной стафилокиназы удобно для использования в неотложной медицине. Это обстоятельство может способствовать распространению тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА в рутинной клинической практике, аналогично ее использованию у пациентов с ОИМпST и ишемическим инсультом, что потенциально может повысить доступность и распространенность тромболитической терапии у пациентов с массивной ТЭЛА.

Дизайн исследования ФОРПЕ предполагал открытое сравнение неиммуногенной стафилокиназы с алтеплазой, а не с плацебо, несмотря на то что в предыдущих исследованиях препарат алтеплазы сравнивался с плацебо у нормотензивных пациентов с массивной и субмассивной ТЭЛА [7, 31]. Согласно ограничениям этического комитета Министерства здравоохранения России, проведение плацебо-контролируемого исследования у пациентов с массивной ТЭЛА с гемодинамической нестабильностью неэтично, поэтому исследование носило открытый характер с использованием в качестве препарата сравнения алтеплазы.

Заключение

Неиммуногенная стафилокиназа применяется в Российской Федерации в качестве тромболитического препарата для лечения пациентов с ОИМпST с 2012г. В 2020г в инструкцию по медицинскому применению было внесено показание тромболитическая терапия ишемического инсульта в течение 4,5 ч от на-

чала симптомов, а с ноября 2023г — массивная ТЭЛА. В будущем целесообразно провести дополнительные наблюдательные исследования для оценки безопасности и эффективности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с массивной ТЭЛА.

Учитывая высокий профиль безопасности неиммуногенной стафилокиназы, в настоящее время начато многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы у пациентов с ТЭЛА промежуточного высокого риска ФОРПЕ-2 (Разрешение МЗ РФ № 106 от 21.03.2024г, ClinicalTrials.gov/NCT06362746). Ожидается, что проведение тромболитической терапии у гемодинамически стабильных пациентов с ТЭЛА также может способствовать снижению смертности и частоты рецидивов ТЭЛА [34].

Доступ к данным. Обезличенные данные участников исследования могут быть предоставлены после публикации результатов завершенного исследования по запросу. Данные могут быть переданы через защищенную онлайн-платформу после подписания соглашения о конфиденциальности.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Отделению медицинских наук Российской академии наук, исследователям и научным сотрудникам клинических центров. Авторы глубоко признательны академику Российской академии наук, почетному президенту Российского общества флебологов, безвременно ушедшему из жизни профессору Александру Ивановичу Кириенко за руководство исследованием.

Отношения и деятельность. Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030гг) (№ 122030100170-5). Исследуемые препараты (неиммуногенная стафилокиназа и алтеплаза) предоставлены ООО "СупраГен".

Литература/References

1. Nikulina NN, Terekhovskaya YuV. Epidemiology of pulmonary embolism in today's context: analysis of incidence, mortality and problems of their study. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):103-8. (In Russ.) Никулина Н. Н., Тереховская Ю. В. Эпидемиология тромбоэмболии легочной артерии в современном мире: анализ заболеваемости, смертности и проблем их изучения. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):103-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-6-103-108.
2. Wendelboe AM, Raskob GE. Global burden of thrombosis: epidemiologic aspects. Circ Res. 2016;118:1340-7. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.306841.
3. Duplyakov DV, Pavlova TV, Mullova TV, et al. Clinical presentation and patient management differences in confirmed and non-confirmed pulmonary thromboembolism. Russian Journal of Cardiology. 2015;(3):18-24. (In Russ.) Дупляков Д. В., Павлова Т. В., Муллова И. С. и др. Различия в клинической картине и ведении пациентов с подтвержденной и неподтвержденной тромбоэмболией легочной артерии. Российский кардиологический журнал. 2015;(3):18-24. doi:10.15829/1560-4071-2015-3-18-24.
4. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEO). Ed. acad. RAS L. A. Bokeria, acad. RAS I. I. Zatevakhina, acad. RAS A. I. Kiriyenko. Phlebology. 2015;9(2):1-52. (In Russ.) Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Под ред. акад. РАН Л. А. Бокерия, акад. РАН И. И. Затевахина, акад. РАН А. И. Кириенко. Флебология. 2015;9(2):1-52.
5. Zuo Z, Yue J, Dong BR, et al. Thrombolytic therapy for pulmonary embolism. Cochrane Database Syst Rev. 2021;4:CD004437. doi:10.1002/14651858.CD004437.
6. Gupta R, Fortman DD, Morgenstern DR, Cooper CJ. Short- and long-term mortality risk after acute pulmonary embolism. Curr Card Rep. 2018;20:135. doi:10.1007/s11886-018-1084-6.
7. Meyer G, Vicaut E, Danays T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. N Engl J Med. 2014;370:1402-11. doi:10.1056/NEJMoa1302097.
8. Collen D. Staphylokinase: a potent, uniquely fibrin-selective thrombolytic agent. Nat Med. 1998;4:279-84. doi:10.1038/nm0398-279.
9. Christener RB, Boyle MD. Role of Staphylokinase in the acquisition of plasmin-(ogen) dependent enzymatic activity by Staphylococci. J Infect Dis. 1986;173:104-12. doi:10.1093/infdis/173.1.104.
10. Verstraete M. Third-Generation Thrombolytic Drugs. Am J Med. 2000;109:52-8. doi:10.1016/s0002-9343(00)00380-6.
11. Toul M, Nikitin D, Marek M, et al. Extended mechanism of the plasminogen activator staphylokinase revealed by global kinetic analysis: 1000-fold higher catalytic activity than that of clinically used alteplase. ACS Catal. 2022;12:3807-14. doi:10.1021/acscatal.1c05042.
12. Markin SS, Semenov AM, Markov VA, et al. Clinical trial of fibrinselective thrombolytic pharmaceutical agent Fortelyzin (III Phase). Rudn Journal of Medicine. 2012;1:105-10. (In Russ.) Маркин С. С., Семенов А. М., Марков В. А. и др. Клиническое исследование отечественного фибринселективного тромболитического препарата Фортелизин® (III фаза). Вестник РУДН, серия Медицина. 2012;1:105-10.
13. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Fortelyzin in comparison with Metalyse for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. Russian Journal of Cardiology. 2018;(11):110-6. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: одногодичные результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. Российский кардиологический журнал. 2018;(11):110-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-11-110-116.
14. Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, et al. Advanced results of Fortelyzin® use in the FRIDOM1 study and real clinical practice. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(8):5178. (In Russ.) Марков В. А., Дупляков Д. В., Константинов С. Л. и др. Расширенные результаты применения лекарственного препарата Фортелизин® в исследовании ФРИДОМ1 и реальной клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022;27(8):5178. doi:10.15829/1560-4071-2022-5178.
15. Gusev EI, Martynov MYu, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4.5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. Lancet Neurol. 2021;20:721-8. doi:10.1016/S1474-4422(21)00210-6.
16. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2022;122(7):56-65. (In Russ.) Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Шамалов Н. А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022;122(7):56-65. doi:10.17116/jnevro202212207156.
17. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41:543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405.
18. Kirienko AI, Yarovaya EB, Kutsenko VA, et al. Non-Immunogenic Staphylokinase vs Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Embolism: the Protocol of a Multiple-Center OpenLabel Randomized Trial FORPE. Flebologiya. 2022;16(2):114-21. (In Russ.) Кириенко А. И., Яровая Е. Б., Куценко В. А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. Флебология. 2022;16(2):114-21. doi:10.17116/flebo202216021114.
19. Donzé J, Gal G, Fine MJ, et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index: A clinical prognostic model for pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2008;100:943-8. doi:10.1160/th08-05-0285.
20. Qanadli SD, Hajjam ME, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. Am J Roentgenol. 2001;176:1415-20. doi:10.2214/ajr.176.6.1761415.
21. Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium. Circulation. 2011;123:2736-47. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009449.
22. Olin JW. Pulmonary embolism. Rev Cardiovasc Med. 2002;3:S68-75.
23. de Bonis S, Rendina D, Vargas G, et al. Predictors of in-hospital and long-term clinical outcome in elderly patients with massive pulmonary embolism receiving thrombolytic therapy. J Am Geriatr Soc. 2008;56:2273-7. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02012.x.

24. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. Eur Resp J. 2005;26:864-74. doi:10.1183/09031936.05.00002505.
25. Cate VT, Prochaska JH, Schulz A. Clinical profile and outcome of isolated pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2023;59:101973. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101973.
26. Kirienko AI, Leontyev SG, Tereschenko SH, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with massive pulmonary embolism: a randomised open-label, multicenter, parallel-group, non-inferiority trial FORPE. J Thromb Haemost. 2024;S1538-7836(24)00624-X. doi:10.1016/j.jtha.2024.09.035.
27. Marti C, John G, Konstantinides S, et al. Systemic thrombolytic therapy for acute pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Eur Heart J. 2015;36(10):605-14. doi:10.1093/eurheartj/ehu218.
28. Urokinase Pulmonary Embolism Trial Study Group. Urokinase pulmonary embolism trial. Phase 1 results: a cooperative study. JAMA. 1970;214:2163-72. doi:10.1001/jama.1970.03180120035007.
29. Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R. A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. Acta Med Scand. 1978;203:465-70. doi:10.1111/j.0954-6820.1978.tb14909.x.
30. Dotter CT, Seaman AJ, Rosch J, Porter JM. Streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism: a randomised comparison. Vascu Surg. 1979;13:42-52. doi:10.1177/153857447901300107.
31. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, et al. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. N Engl J Med. 2002;347:1143-50. doi:10.1056/NEJMoa021274.
32. Sanchez O, Charles-Nelson A, Ageno W, et al. Reduced-Dose Intravenous Thrombolysis for Acute Intermediate-High-risk Pulmonary Embolism: Rationale and Design of the Pulmonary Embolism International THrOmbolysis (PEITHO)-3 trial. Thromb Haemost. 2022;22(5):857-66. doi:10.1055/a-1653-4699.
33. Kononov SK, Solovev OV, Metelev IS, et al. Pulmonary embolism in a patient with viral pneumonia: COVID-19 or H1N1 influenza: two case reports. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(3S):5821. (In Russ.) Кононов С.К., Соловьёв О.В., Метелев И.С. и др. Тромбоэмболия легочной артерии у пациента с вирусной пневмонией: если не COVID-19, то грипп H1N1: на примере двух клинических случаев. Российский кардиологический журнал. 2024;29(3S):5821. doi:10.15829/1560-4071-2024-5821.
34. Cherepanova NA, Podlipaeva AA, Andreeva ES, et al. Thrombolysis versus unfractionated heparin for hemodynamically stable patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(3S):5120. (In Russ.) Черепанова Н.А., Подлипаева А.А., Андреева Е.С. и др. Тромболитическая терапия в сравнении с нефракционированным гепарином в лечении гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии: систематический обзор и метаанализ. Российский кардиологический журнал. 2022;27(3S):5120. doi:10.15829/1560-4071-2022-5120.

Приложение 1. Члены Независимого комитета по мониторингу данных

Сергей Николаевич Терещенко, д.м.н., профессор, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, зав. кафедрой кардиологии РМАНПО, Москва, Россия. Председатель НКМД.

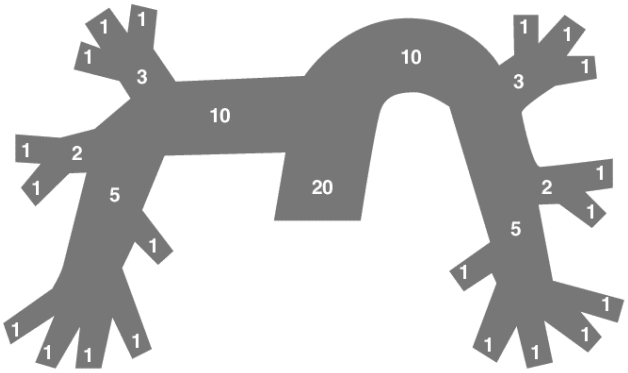
Игорь Семенович Явелов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальных и клинических проблем тромбоза при неинфекционных заболеваниях ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Москва, Россия. Член НКМД.

Роман Михайлович Шахнович, д.м.н., профессор, руководитель отдела неотложной кардиологии ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России, Москва, Россия. Член НКМД.

Алексей Дмитриевич Эрлих, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова" Минздрава России, Москва, Россия. Член НКМД.

Олег Букарович Талибов, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО "Российский университет медицины" Минздрава России, Москва, Россия. Член НКМД.

Приложение 2. Методика расчета индекса Qanadli



Схематическое изображение артериального дерева легкого для расчета индекса Qanadli [Qanadli SD, Hajjam ME, Vieillard-Baron A, et al. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: comparison with angiographic index and echocardiography. Am J Roentgenol. 2001;176:1415-20].

Объем эмболического поражения легочных артерий оценивается в баллах. Сегментарную ветвь, расположенную дистальнее эмбола, при частичной окклюзии принимают за 1 балл, при полной окклюзии — за 2 балла. Далее суммируют количество баллов.

В системе Qanadli каждое легкое поделено на 10 сегментов (всего 20), т.е. максимальный индекс Qanadli при полном поражении обоих легких равен 40 (100%).

Подсчет индекса Qanadli осуществляется следующим образом:

• В каждом легком по 10 сегментарных артерий:

— 3 — в верхней доле,

— 2 — в средней доле,

— 5 — в нижней доле.

Эмболия в сегментарной артерии = 1 балл.

Эмболия, возникающая в проксимальной части артерии = числу сегментарных артерий дистальной части.

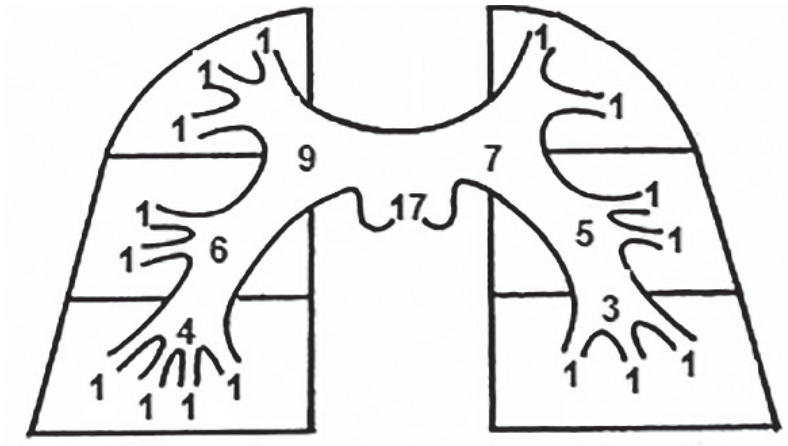
• Для оценки сосудистой проходимости необходимо оценить перфузию, где:

— 0 — нет окклюзии,

— 1 — частичная окклюзия,

— 2 — полная окклюзия.

Методика расчета КТ-индекса по А. И. Кириенко



Схематическое изображение артериального дерева легкого для расчета КТ-индекса по А. И. Кириенко [Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО). Под ред. акад. РАН Л. А. Бокерия, акад. РАН И. И. Затевахина, акад. РАН А. И. Кириенко. Флебология. 2015;9(2):1-52].

Объем эмболического поражения легочных артерий оценивается в баллах. Сегментарную ветвь, расположенную дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда, принимают за 1 балл. Далее суммируют количество баллов:

Область поражения легочного русла	Количество баллов
Одна сегментарная ветвь легочной артерии, расположенная дистальнее эмбола, независимо от степени окклюзии сосуда	1
Правая среднедолевая ветвь	2
Левая среднедолевая ветвь	2
Левая верхнедолевая ветвь	2
Правая верхнедолевая ветвь	3
Левая нижнедолевая ветвь	3
Правая нижнедолевая ветвь	4
Левая главная ветвь	7
Правая главная ветвь	9
Легочный ствол	17

Каждой сумме соответствует определенный объем ТЭЛА: от 1 до 6 баллов — ТЭЛА мелких ветвей легочных артерий, от 7 до 10 баллов — субмассивная ТЭЛА, от 11 до 17 баллов — массивная ТЭЛА.

Приложение 3. Серьезные нежелательные явления

	Неиммуногенная стафилокиназа (n=155)	Алтеплаза (n=155)	ОШ (95% ДИ)	P
Всего СНЯ	12 (8%)	17 (11%)	—	—
Пациентов с СНЯ	11 (7%)	12 (8%)	0,91 (0,35-2,34)	1,00
Смерть от всех причин	9 (6%)	4 (3%)	2,32 (0,63-10,54)	0,26
Из них: смерть от ТЭЛА	6 (4%)	2 (1%)	3,07 (0,54-31,57)	0,28
Смерть от COVID-19	1 (1%)	0 (0%)	—	1,00
Смерть от других причин	2 (1%)	2 (1%)	1,00 (0,07-13,95)	1,00
Рецидив ТЭЛА	1 (1%)	2 (1%)	0,50 (0,01-9,66)	1,00
Гемодинамический коллапс	1 (1%)	3 (2%)	0,33 (0,01-4,16)	0,62
Ишемический инсульт	1 (1%)	0 (0%)	—	1,00
Геморрагический инсульт	0 (0%)	3 (2%)	—	0,25
Отек мозга	0 (0%)	2 (1%)	—	0,50
Дислокация ствола мозга	0 (0%)	1 (1%)	—	1,00
Гематома бедра	0 (0%)	1 (1%)	—	1,00
Легочное кровотечение	0 (0%)	1 (1%)	—	1,00
СНЯ, определенно связанные с исследуемым препаратом	0/12 (0%)	8/17 (47%)	—	0,009
СНЯ, не связанные с исследуемым препаратом	12/12 (100%)	9/17 (53%)	—	0,009

Примечание: данные представлены как n (%).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, СНЯ — серьезные нежелательные явления, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6159
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6159
https://russjcardiol.elpub.ru

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы

Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А.

Нарушения суточного профиля артериального давления (АД) привлекают все больше внимания в связи с улучшением возможностей их выявления, широкой встречаемостью и подтвержденной связью с сердечно-сосудистым риском. Тем не менее в знаниях о ночной артериальной гипертонии и нарушениях снижения ночного АД ("нон-диппинге") остаются пробелы или противоречащие друг другу данные. В обзоре раскрывается современное состояние проблемы повышения ночного АД с акцентом на возможности диагностики, прогностическое значение изменений и перспективы терапии.

Ключевые слова: ночная артериальная гипертония, ночное артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, суточный индекс, нон-диппинг.

Отношения и деятельность: нет.

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы, 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, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ЛЖ — левый желудочек, ОШ — отношение шансов, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФК — фиксированная комбинация, ХБП — хроническая болезнь почек

Рукопись получена 02.10.2024
Рецензия получена 24.10.2024
Принята к публикации 28.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Троицкая Е.А. Нарушения профиля ночного артериального давления: значение, возможности диагностики, терапевтические подходы. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6159. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6159. EDN KUGUAQ

Abnormalities of the nocturnal blood pressure profile: significance, diagnostic possibilities, and therapeutic approaches

Kobalava Zh. D., Troitskaya E.A.

Impaired 24-hour blood pressure (BP) profile is receiving increasing attention due to improved detection capabilities, increased incidence, and confirmed associations with cardiovascular risk. However, there are gaps or conflicting data in knowledge about nocturnal hypertension (HTN) and non-dipping. The review focuses on current problems associated with elevated nocturnal BP with an emphasis on diagnostic capabilities, prognostic significance of changes and treatment options.

Keywords: nocturnal hypertension, nocturnal blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, 24-hour index, non-dipping.

Relationships and Activities: none.

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia.

Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0002-5873-1768, Troitskaya E.A.* ORCID: 0000-0003-1756-7583.

*Corresponding author:
trelen@yandex.ru

Received: 02.10.2024 **Revision Received:** 24.10.2024 **Accepted:** 28.10.2024

For citation: Kobalava Zh. D., Troitskaya E.A. Abnormalities of the nocturnal blood pressure profile: significance, diagnostic possibilities, and therapeutic approaches. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6159. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6159. EDN KUGUAQ

"Парадокс" артериальной гипертонии (АГ) — рост случаев неконтролируемой гипертонии, несмотря на улучшение возможностей терапии, — привлекает к себе пристальное внимание в эпоху жестких целей контроля артериального давления (АД), установленных во многом после публикации результатов исследования SPRINT [1]. Даже при удовлетворительном контроле клинического АД наличие скрытой утренней и дневной АГ повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а после достижения контроля над дневным АД сохраняется остаточный риск неблагоприятных исходов, связанный со скрытой ночной АГ [2, 3]. В актуальных рекомендациях по АГ одним из показаний к проведению суточного мониторирования АД (СМАД) является измерение ночного АД и оценка выраженности его снижения в ночное время [4, 5]. Накапливается доказательная база, подтверждающая значимость этих параметров

Ключевые моменты

- Рост интереса к ночной артериальной гипертонии (АГ) и нарушениям снижения артериального давления (АД) в ночное время обусловлен их широкой распространенностью и подтвержденной ассоциацией с неблагоприятными исходами даже при достигнутом целевом клиническом и среднесуточном АД.
- Ночная АГ, вероятно, более значимый прогностический маркер по сравнению с нон-диппингом, в связи с низкой воспроизводимостью последнего.
- Диагностические возможности в выявлении нарушений суточного профиля АД характеризуются расширением показаний для суточного мониторирования АД и развитием мониторов для домашнего мониторирования АД с функцией ночных измерений.
- Приоритетным подходом в лечении ночной АГ является выбор препаратов с пролонгированным эффектом в течение суток и воздействие на ведущую причину изменений у конкретного пациента.

Key messages

- Growing interest in nocturnal hypertension and non-dipping pattern of blood pressure (BP) is due to their high prevalence and confirmed association with adverse outcomes even when target office and mean 24-hour BP have been achieved.
- Nocturnal hypertension is probably a more significant prognostic marker compared to non-dipping pattern, due to the low reproducibility of the latter.
- Diagnostic capabilities in identifying disturbances in the 24-hour BP profile are characterized by the increasing indications for 24-hour BP monitoring and the development of home BP monitors with the function of night measurements.
- The main approach to the treatment of nocturnal hypertension is the use of long-acting antihypertensive agents and the search and treatment of the leading cause of nocturnal BP disorders in an individual patient.

в поражении органов-мишеней (ПОМ) и развитии неблагоприятных исходов. Тем не менее в реальной практике клиническое значение ночной АГ и паттернов динамики АД в ночное время, а также возможностей терапии полностью не определено.

В статье дается обзор современного состояния проблемы ночной АГ и утраты физиологического снижения АД в ночное время (нон-диппинга) с акцентом на их диагностику, прогностическое значение и терапевтический подход.

Определение основных понятий

Классическое определение ночной АГ основано на уровне АД и подразумевает его повышение в ночное время ⩾120 и/или 70 мм рт.ст., независимо от значений при других измерениях (клиническом, утреннем или вечернем домашнем, или дневном при СМАД). Отдельно выделяют изолированную ночную АГ — повышение ночного АД ⩾120/70 мм рт.ст. при уровне среднего дневного АД <135/85 мм рт.ст. [6]. Согласно рекомендациям Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации сердца (ACC/AHA) 2017г, ночной АГ считается повышение ночного АД ⩾110/65 мм рт.ст. [7].

С понятием ночной АГ тесно связана концепция нарушенного циркадного ритма АД. Классически принято выделять 4 стандартных паттерна динамики ночного давления по сравнению с дневным (так называемого суточного индекса (СИ)): физиологичное снижение ночного АД составляет 10-20% и соответствует категории "диппер"; нефизиологичными являются категории "нон-диппер" (СИ <10%), "обратный диппер" (СИ <0%) и "экстрим-диппер" (СИ >20%) [2]. Во многих работах используется дихотомическое деление вариантов СИ на дипперов (СИ ⩾10%) и нон-дипперов (СИ <10%). Некоторые исследователи рассматривают нарушения СИ как одно из проявлений ночной АГ [3].

Патогенез нарушений ночного АД

Патогенез ночной АГ и нон-диппинга мультифакториален. Ведущая роль принадлежит нарушению регуляции со стороны вегетативной нервной системы, состояниям, ассоциированным с задержкой натрия и воды, нарушениям сна. Значительное влияние оказывают факторы образа жизни, внешней среды (табл. 1) [8]. Другими возможными детерминантами являются старение, прием антигипертензивных препаратов короткой продолжительности действия, повышение частоты сердечных сокращений и ее вариабельности в ночное время [9].

Продолжительность и качество ночного сна можно считать одной из наиболее важных детерминант развития ночной АГ и неблагоприятных исходов. В исследовании J-HOP Nocturnal BP (2745 участников высокого сердечно-сосудистого риска (ССР), проведение домашнего мониторирования с оценкой ночного АД) короткая продолжительность сна (<6 ч по сравнению с ⩾6, но <9 ч) ассоциировалась с повышением риска инсульта (отношение шансов (ОШ) 2,47), риска коронарных событий, в т.ч. при ночной

Таблица 1

Факторы повышения ночного АД [8, 10]

Группа нарушений	Основные факторы
Расстройства вегетативной нервной системы	• Усиление стимуляции СНС • Нарушение регуляции артериальных барорецепторов при разных заболеваниях (метаболический синдром, ожирение, болезнь Паркинсона) • СД • Ортостатическая гипотония • Трансплантация почки, сердца
Задержка натрия и воды	• Повышенное потребление соли • Чувствительность к соли • ХБП • Ожирение • Инсулинорезистентность • СД • Сердечная недостаточность
Нарушение качества сна	• СОАС • Другие нарушения дыхания во время ночного сна в горизонтальном положении • Депривация сна, бессонница • Повышенная физическая активность в ночное время, ночная работа • Синдром беспокойных ног • Нарколепсия • Ноктурия
Нейропсихические нарушения	• Депрессия, тревожность • Инсульт • Когнитивная дисфункция
Эндокринная патология	• Первичный гиперальдостеронизм • Синдром Кушинга • Реноваскулярная АГ • Феохромоцитома
Факторы образа жизни	• Метаболический синдром • Курение • Употребление алкоголя • Стресс • Гиподинамия • Высокое потребление соли
Другое	• Азиатская раса • Повышенная чувствительность к соли • Старение • Низкий социально-экономический уровень • Факторы внешней среды (жара, высокая влажность)

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, СД — сахарный диабет, СНС — симпатическая нервная система, СОАС — синдром обструктивного апноэ сна, ХБП — хроническая болезнь почек.

нормотонии (ОШ 3,24). Ночная АГ даже при оптимальной продолжительности ночного сна ассоциировалась с повышением риска инсульта (ОШ 2,76) [11].

К основным механизмам нарушения СИ относят повышение артериальной ригидности, снижение парасимпатического ответа в ночное время. Другими факторами нон-диппинга и повышения ночного систолического АД (САД) могут быть гиперурикемия и повышение высокочувствительного С-реактивного белка [12].

Таким образом, ночную АГ можно считать отдельной клинической формой, обусловленной сочетанием генетических факторов, изменениями состояния здоровья и взаимодействием генов с факторами окружающей среды [10].

Распространенность ночной АГ и нарушений СИ

По некоторым данным распространенность ночной АГ в общей популяции варьирует от 12,9 до 30% [13-16]. В других работах ее частота достигала 40-60% [10, 17]. В испанском регистре пациентов с АГ частота ночной гипертонии составила 40,9% у нелеченных (n=37096) и 49,8% у леченных (n=62788) пациентов [18]. В российских исследованиях приводятся в основном данные о распространенности скрытой АГ (от 10-15% до 68,6%) [19, 20]. В одной работе с включением пациентов низкого и умеренного ССР с леченной АГ частота ночной гипертонии составляла 52,4% [21].

Частота изолированной ночной АГ ожидаемо ниже. Ретроспективный анализ показал, что ее распространенность выше у чернокожих южноафри-

Таблица 2

Влияние ночной АГ и нарушений СИ на маркеры ССЗ и органы-мишени

Автор, год	Дизайн, популяция, % ночной АГ и/или нон-диппинга	Влияние на ПОМ
Salvetti M, et al., 2001 (Vobarno Study) [55]	Перекрестное исследование, n=225 нелеченных пациентов с АГ — нон-диппинг 32,4%	Нон-диппинг ассоциирован с более высокой ТКИМ
Li Y, et al., 2007 [56]	Популяционное исследование, n=677 — изолированная ночная АГ: 10,9% — ночная + дневная АГ: 38,4%	Ночная АГ ассоциирована с более высокой артериальной ригидностью по сравнению с нормотонией
Hoshide S, et al., 2007 [57]	Популяционное исследование, n=165 — ночная АГ 10,3%	Скрытая ночная АГ ассоциирована с более высокими ТКИМ и ОТС ЛЖ
Perez-Lloret S, et al., 2008 [58]	n=223 пациента с АГ	Ночная АГ — более значимый предиктор развития ГЛЖ, чем нон-диппинг
Wijkman M, et al., 2009 [59]	n=414 пациентов с СД 2 типа — ночная АГ у 7,2%	Ночная АГ ассоциирована с повышением артериальной ригидности и центрального АД
Cicek Y et al, 2013 [60]	Наблюдательное перекрестное исследование, n=84 пациента с нелеченной АГ — нон-диппинг 66,7%	Нон-диппинг независимо ассоциирован с повышением артериальной ригидности
Cuspidi C, et al., 2013 (PAMELA) [61]	Проспективное наблюдательное исследование, n=1682	Среднее ночное САД и наименьшее САД за ночь — предикторы развития ГЛЖ
Ogedegbe G, et al., 2013 [26]	Участники Jackson heart study с нормальным АД и АГ, n=425 — изолированная ночная АГ 19,1% — ночная + дневная АГ 35,8%	Изолированная ночная АГ ассоциирована с более высокой массой ЛЖ по сравнению с нормотонией
de la Sierra A, et al., 2014 [18]	Анализ испанского регистра СМАД, n=37096 (нелеченные) и n=62788 (АГТ) — ночная АГ 40,9% — нон-диппинг 44,5%	Ночная АГ ассоциирована с альбуминурией, нон-диппинг — со снижением функции почек и ССЗ
Koroboki E, et al., 2015 [62]	Нелеченные пациенты с АГ, n=937 — ночная АГ 46,7% — нон-диппинг 35,9%	Ночная АГ — предиктор повышения ИММЛЖ
Androulakis E, et al., 2015 [17]	n=319 пациентов с впервые диагностированной АГ — ночная АГ у 49,5% — нон-диппинг у 37,9%	Ночная АГ ассоциирована с повышением ТКИМ, СРПВ и ИММЛЖ Нон-диппинг ассоциирован с повышением СРПВ и снижением клиренса креатинина при сочетании с ночной АГ
Wang C, et al., 2015 [63]	n=1322 пациента с ХБП — ночная АГ у 59,75% — нон-диппинг у 69,52%	Ночная АГ ассоциирована с нарушением функции почек, ГЛЖ, повышением ТКИМ
Cuspidi C, et al., 2016 [64]	Метаанализ 7 исследований, n=3657 — ночная АГ у 57%	Ночная АГ ассоциирована с более высокими ИММЛЖ и ТКИМ по сравнению с нормотонией
Cuspidi C, et al., 2016 [65]	Метаанализ 13 исследований, n=2753 — нон-диппинг у 36,4%	Нон-диппинг ассоциирован с субклиническим атеросклерозом сонных артерий
Li J, et al., 2019 [66]	n=721 пациент с нелеченной скрытой ночной АГ	Ночное САД — независимый фактор изменения структуры ЛЖ
Kario K, et al., 2015, Fujiwara T, et al., 2020 [67, 68]	Популяция высокого ССР, n=2745 — ночная АГ у 26,7%	Отношение альбумин-креатинин выше при скрытой ночной АГ по сравнению с нормотонией Ночная АГ ассоциирована с ИММЛЖ, ТКИМ, повышением NT-proBNP
Tadic M, et al., 2020 [48]	Исследование с перекрестным дизайном, n=209 пациентов с недавно диагностированной АГ	Нон-диппинг и обратный диппинг ассоциированы с нарушением глобальной продольной деформации ЛЖ Обратный диппинг ассоциирован с нарушением глобальной поперечной деформации ЛЖ
Tadic M, et al., 2020 [49]	n=190 нелеченных пациентов с АГ — нон-диппинг 29,5% — обратный диппинг 12,6%	Обратный диппинг ассоциирован с нарушением продольной деформации ПЖ
Liu J, et al., 2022 [69]	Нелеченные пациенты 18-65 лет с АГ и нон-диппингом, n=77	Ночное САД — независимый предиктор повышения артериальной ригидности

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, АГТ — антигипертензивная терапия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДМАД — домашнее мониторирование артериального давления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, ОТС — относительная толщина стенки, ПЖ — правый желудочек, ПОМ — поражение органов-мишеней, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СИ — суточный индекс, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРПВ — скорость распространения пульсовой волны, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ХБП — хроническая болезнь почек, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

канцев (10,2%) и японцев (10,9%), чем среди западных (6,0%) и восточных (7,9%) европейцев [22, 23]. В работе Salazar MR, et al. частота изолированной ночной АГ составила 12,9%, была ниже у пациентов с офисной АГ по сравнению с нормотонией и не различалась по категориям оптимального, нормального и высокого нормального АД [15].

Распространенность нон-диппинга также достаточно высока. В исследовании Ohasama, включавшем 1542 участника старше 40 лет из общей популяции, выявлено 13% нон-дипперов и 3% обратных дипперов [24]. В испанской когорте (n=42947) одна треть нелеченных пациентов с ночной АГ характеризовалась недостаточным снижением АД в ночное время. Среди пациентов, получавших антигипертензивную терапию (АГТ), доля нон-дипперов составляла 39,4%, обратного диппинга — 13,5% [25]. В целом в странах Азии и у лиц африканской расы частота ночной АГ и нон-диппинга выше, чем у европеоидов [26, 27].

Распространенность ночной АГ и нон-диппинга возрастает при повышении ССР и варьирует в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и степени контроля над ними. Так, в группе пациентов с неконтролируемой АГ (n=252) частота ночной АГ составляла 70,6% [27]. При впервые диагностированном сахарном диабете (СД) 2 типа нон-диппинг выявлен у 53,8%, обратный диппинг — у 13,8% и только у 30% отмечено достаточное снижение АД в ночное время [28]. По нашим данным, у пациентов с СД 1 типа без анамнеза ССЗ (n=81) частота ночной АГ составляла 28,4%, изолированной ночной АГ — 28,4%, нон-диппинга — 63,9%, обратного диппинга — 16,6% [29]; у пациентов с леченной АГ и СД 2 типа (n=90) частота изолированной ночной АГ составила 16%, нон-диппинга — 63,8% [30]; у пациентов с АГ, СД 2 типа и хронической болезнью почек (ХБП) частота ночной АГ составила 98%, нон-диппинга — 40% [31]. Нон-диппинг широко распространен в популяции пациентов с ХБП, его встречаемость растет по мере прогрессирования заболевания [32]. Показано, что хроническая воспалительная активность коррелирует с уровнем ночного АД. У пациентов с ревматоидным артритом частота нон-диппинга и обратного диппинга по данным Gkaliagkousi E, et al. (n=91) составила 64,8% и 16,4%, соответственно [33]; по данным Шилкиной Н. П. и др. (n=70) частота нон-диппинга составила 46%, обратного диппинга 25,5% [34]; по нашим данным (85 пациентов с ревматоидным артритом) частота повышения ночного САД составляла 56,5%, изолированной ночной АГ — 30,6%, нон-диппинга — 83,5% (из них обратного диппинга — 16,5%) [35].

Диагностика нарушений суточного профиля АД

В настоящее время основным методом диагностики ночной АГ и нарушений СИ по-прежнему является СМАД, при этом необходимым условием является соблюдение всех правил проведения исследования для получения валидных измерений. К недостаткам метода, которые существенно снижают его воспроизводимость, относят ограниченную доступность и дискомфорт для пациентов, особенно, в ночные часы [36]. Важно отметить, что точность ночных измерений при СМАД определяется временем, обозначенным как время сна. В пилотном исследовании, включавшем 30 участников, которым проводилось СМАД, показано, что оценка ночного АД с фиксацией реального времени в кровати по сравнению с предустановленным временем исследования в ночное время приводит к значительным изменениям в частоте выявления ночной АГ и нарушений СИ [37].

Хотя СМАД исторически является золотым стандартом измерения ночного АД, в последние 20 лет появляется все больше работ, посвященных измерению ночного АД при домашнем мониторировании (ДМАД) с использованием специальных приборов. Основная масса исследований проведена в странах Азии с учетом значимости феномена ночной АГ в этой популяции [38]. Уже в исследовании 2012г показано, что измерения ночного АД при ДМАД хорошо согласовывались с результатами СМАД [39]. Метаанализ 2017г продемонстрировал, что значения и клиническая значимость полученных при этом ночных измерений сопоставимы с результатами СМАД [40]. Соответственно, значения ночного АД для диагностики АГ при ДМАД соответствуют общепринятым [38].

В настоящее время разработаны приборы для ДМАД, позволяющие проводить до 20 измерений в автоматическом режиме с записью в память прибора. В последние годы ведется разработка усовершенствованных приборов для проведения ночных измерений: это ночной телемониторинг и прибор с дополнительной функцией реагирования и автоматического измерения АД в ответ на гипоксию или изменение частоты сердечных сокращений. Проводится исследование возможностей неинвазивного непрерывного мониторинга АД "от удара к удару" [3].

Современные приборы для ночного ДМАД позволяют свободно задавать время ночных измерений, однако единого подхода к периодичности и кратности измерений пока не существует. На точность измерений могут влиять их количество в течение одной ночи и в течение недели, периодичность, а также внешние условия (температура в помещении [41], время года [42], положение обследуемого на спине или на боку, использование манжеты на плечо или на запястье, при последнем варианте — положение ладони [43]). Показано, что для получения надежных результатов необходимо проводить минимум два измерения за ночь с интервалом в 1 ч в течение минимум 2 ночей в неделю [44, 45].

Таблица 3

Влияние ночной АГ и нарушений СИ на исходы

Автор, год	Популяция, дизайн, КТ	Результат, ОШ (95% ДИ), p
Brotman D, et al., 2008 [81]	Ретроспективное когортное исследование среди амбулаторных пациентов, обратившихся для проведения СМАД (n=621) **КТ:** общая смертность	Риск общей смертности выше у нон-дипперов (СИ <10%): ОШ 1,47 (1,06-2,15), p<0,05
Fagard R, et al., 2009 [82]	Метаанализ исследований среди пациентов с АГ (n=3468) **КТ:** общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, не-сердечно-сосудистая смертность	Обратный диппинг ассоциирован с повышением риска любых сердечно-сосудистых исходов (ОШ 1,54 (1,12-2,12), p<0,01) и общей смертности (ОШ 1,49 (1,12-1,98), p⩽0,01)
Fan H, et al., 2010 [73]	Анализ базы IDACO (n=8711) **КТ:** общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, не-сердечно-сосудистая смертность, все сердечно-сосудистые события, сердечные события, инсульт	Изолированная ночная АГ ассоциирована повышением риска сердечно-сосудистых исходов (ОШ 1,38 (1,02-1,87), p<0,05) и общей смертности (ОШ 1,29 (1,01-1,65), p<0,05) по сравнению с нормотонией
Hansen T, et al., 2011 [74]	Систематический обзор и метаанализ 16 исследований: n=23856 пациентов с АГ; n=9641 участников из популяционных исследований **КТ:** общая и сердечно-сосудистая смертность	Повышение ночного АД и нон-диппинг ассоциированы с риском неблагоприятных исходов: — общая смертность: ночное АД — ОШ 1,16 (1,12-1,22), p<0,001; нон-диппинг — ОШ 1,3 (1,06-1,6), p=0,01 — сердечно-сосудистая смертность: ночное АД — ОШ 1,19 (1,12-1,27), p<0,001; нон-диппинг — ОШ 1,25 (1,02-1,52), p=0,03
Salles G, et al., 2016 [83]	Метаанализ базы данных ABC-H (n=17312 пациентов с АГ) **КТ:** фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность	Нарушения СИ — независимые предикторы неблагоприятных исходов: — все сердечно-сосудистые события: нон-диппинг — ОШ 1,27 (1,06-1,52), p<0,05; обратный диппинг — ОШ 1,79 (1,43-2,22), p<0,001 — общая смертность: обратный диппинг — ОШ 1,73 (1,01-2,95), p<0,05 — сердечно-сосудистая смертность: обратный диппинг — ОШ 1,84 (1,08-3,15), p<0,05
Komori T, et al., 2017 [78]	Многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование, пациенты, госпитализированные с СН (n=516) **КТ:** общая смертность + любые сердечно-сосудистые исходы	При СНсФВ обратный диппинг независимо ассоциирован с риском первичной КТ (ОШ 3,01 (1,54-6,08), p<0,01)
Presta V, et al., 2018, [84]	Когорта пациентов со скрытой нелеченной АГ (n=6695) **КТ:** все сердечно-сосудистые исходы	Обратный диппинг ассоциирован с повышением риска инсульта (RR 18,7 (1,1-33,8), p=0,046)
Tadic M, et al., 2019 [85]	Наблюдательное исследование, пациенты с недавно диагностированной АГ (n=587), инициировавшие АГТ **КТ:** фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы	Обратный диппинг — независимый предиктор сердечно-сосудистых исходов (ОШ 2,25 (1,47-5,3), p<0,001)
Ueda T, et al., 2019 [77]	Когортное исследование, пациенты, госпитализированные с ОДСН (n=325) **КТ:** общая и сердечно-сосудистая смертность	При СНсФВ обратный диппинг — предиктор общей смертности (ОШ 2,01 (1,12-3,62), p=0,02) и сердечно-сосудистой смертности (ОШ 2,48 (1,08-5,90), p=0,03)
Palatini P, et al., 2020 [86]	Анализ многоцентрового ретроспективного наблюдательного когортного исследования ABP-International (n=10868 нелеченных пациентов с АГ) **КТ:** общая смертность, сердечно-сосудистая смертность, любой сердечно-сосудистый исход	Риск исходов выше у нон-дипперов (ОШ 1,5 (1,3-1,7)) и обратных дипперов (ОШ 2,9 (2,4-3,5))
Wang C, et al., 2020 [87]	Проспективное когортное исследование, пациенты с недиализной ХБП (n=588) **Первичная КТ:** общая и сердечно-сосудистая смертность **Вторичная КТ:** почечные и сердечно-сосудистые исходы	Ночная АГ ассоциирована с повышением риска почечных исходов (ОШ 3,81 (1,74-8,36)) и сердечно-сосудистых исходов (ОШ 8,34 (1,98-35,07))
Fujiwara T, et al., 2020 [68].	Анализ исследования J-HOP, n=2745 пациентов высокого ССР **КТ:** все сердечно-сосудистые исходы	Повышение частоты сердечно-сосудистых исходов у пациентов со скрытой ночной АГ (ОШ 1,57 (1-2,46)
Kario K, et al., 2020 [76]	Многоцентровое наблюдательное исследование, пациенты без ССЗ с ⩾1 ФР (n=6359) **КТ:** все сердечно-сосудистые исходы	Повышение ночного САД на каждые 20 мм рт.ст. ассоциировано с риском атеросклеротических ССЗ (ОШ 1,18 (1,02-1,37), p=0,029) и СН (ОШ 1,25 (1-1,55), p=0,048); обратный диппинг — с повышением риска любых ССЗ (ОШ 1,48 (1,05-2,08), p=0,024) и СН (ОШ 2,4 (1,34-4,48), p=0,004)
Gavriilaki M, et al., 2020 [88]	Метаанализ 7 когортных исследований, пациенты с нелеченной АГ (n=10438) **КТ:** сердечно-сосудистые исходы	Обратный диппинг по сравнению с диппингом ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых исходов (RR 0,47 (0,33-0,66) и инсульта (OP 0,39 (0,22-0,72))
Fujiwara T, et al., 2020 [89]	Проспективное наблюдательное исследование среди пациентов врачей общей практики ⩾80 лет (n=485) **КТ:** фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые события + общая смертность	Обратный диппинг ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых исходов: ОШ 3,11 (1,10-8,88)

Таблица 3. Продолжение

Автор, год	Популяция, дизайн, КТ	Результат, ОШ (95% ДИ), p
Borrelli S, et al., 2023 [90]	Наблюдательное проспективное когортное исследование, пациенты с АГ и ХБП (n=906) **КТ:** — время до начала гемодиализа или снижение СКФ ⩾50% — фатальные и нефатальные сердечно-сосудистые исходы	Нон-диппинг ассоциирован с повышением риска сердечно-сосудистых исходов (ОШ 2,06 (1,15-3,68)) и прогрессирования ХБП (ОШ 1,82 (1,17-2,82))
Staplin N, et al., 2023 [75]	Наблюдательное когортное исследование, пациенты первичного звена медицинской помощи в Испании (n=59124) **КТ:** общая и сердечно-сосудистая смертность	Ночное САД — более информативный предиктор смертности чем клиническое, дневное и 24-часовое — общая смертность: ОШ 1,36 (1,32-1,40), p<0,0001 — сердечно-сосудистая смертность: ОШ 1,46 (1,39-1,53), p<0,0001
Huang G, et al., 2023 [91]	Проспективное исследование, пациенты с СНсФВ (n=538) **КТ:** повторная госпитализация с СН	Ночное АД, ночная АГ и обратный диппинг — независимые предикторы повторных госпитализаций с СН: — ночная АГ: ОШ 1,688 (1,329-2,317), p=0,001 — обратный диппинг: ОШ 1,828 (1,055-3,166), p=0,031
Du Y, et al., 2024 [92]	Одноцентровое проспективное наблюдательное исследование, пациенты с АГ и ИБС (n=1467) **КТ:** смерть от всех причин или нефатальное ССЗ	Каждое повышение ночного САД на 20 мм рт.ст. ассоциировано с повышением риска первичной КТ (ОШ 1,78 (1,26-2,51), p=0,001) Обратный диппинг ассоциирован с повышением риска первичной КТ (ОШ 2,69 (1,02-7,11), p=0,047)

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КТ — конечная точка, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, СИ — суточный индекс, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, RR — относительный риск.

Несмотря на позитивные результаты в отношении домашнего мониторирования ночного АД, в настоящее время единственным одобренным методом для выявления ночной АГ остается СМАД (целесообразно повторять его в течение 3-6 мес., особенно в случае плохого ночного сна при первом измерении [2, 4, 5]), и так будет до разработки широко применимых валидированных мониторов для домашнего измерения, позволяющих точно оценивать значения ночного АД.

Следует помнить, что и при проведении СМАД, и при домашнем мониторировании воспроизводимость результатов в отношении выявления ночной АГ и особенно нарушений СИ остается невысокой [46].

Доказательная база прогностической ценности нарушений суточного профиля АД

Влияние на органы-мишени

Ассоциации нарушений СИ с ПОМ неплохо изучены: давно известно, что масса левого желудочка (ЛЖ) у нон-дипперов выше, чем у дипперов [47], а нон-диппинг и обратный диппинг ассоциированы с нарушением внутрисердечной гемодинамики [48, 49]. Показано, что нон-диппинг ассоциирован с артериальной ригидностью, нарушением функции почек и субклиническим каротидным атеросклерозом (табл. 2). Однако, с учетом сложности взаимодействий и количества факторов, влияющих на значения СИ, их следует интерпретировать в свете других параметров, полученных при СМАД [50, 51]. Поэтому фокус внимания клинического и исследовательского интереса постепенно смещается от нарушений СИ к абсолютным значениям ночного АД, повышение которого может быть более значимым ранним индикатором субклинического ПОМ и предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, как в общей популяции, так и у пациентов с АГ [3, 17]. Накоплено множество данных, подтверждающих связь ночной АГ с ПОМ: гипертрофия ЛЖ, каротидным атеросклерозом, альбуминурией, артериальной ригидностью (табл. 2). Наличие ночной АГ приравнивает риск развития ПОМ у дипперов к нон-дипперам [52]. Ночная АГ и нон-диппинг предрасполагают к нарушению психических и когнитивных функций [53, 54]

Влияние на исходы

Ночная АГ — фактор риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и ХБП независимо от уровня клинического АД как в общей популяции, так и у пациентов с АГ [10, 22, 70]. Ночное АД по сравнению с 24-ч, дневным и клиническим АД имеет наиболее сильную ассоциацию с сердечно-сосудистой смертностью [71-75]. Основные исследования по прогностической значимости ночного АД представлены в таблице 3.

Значимое влияние на прогноз получено и для нарушений СИ (табл. 3). Особый интерес в отношении ССР представляют две крайних категории — "обратные дипперы" и "экстрим-дипперы". Первая группа характеризуется наиболее высоким риском, тогда как в отношении второй данные часто противоречат друг другу. Недавнее японское исследование JAMP (n=6359) показало, что обратный диппинг

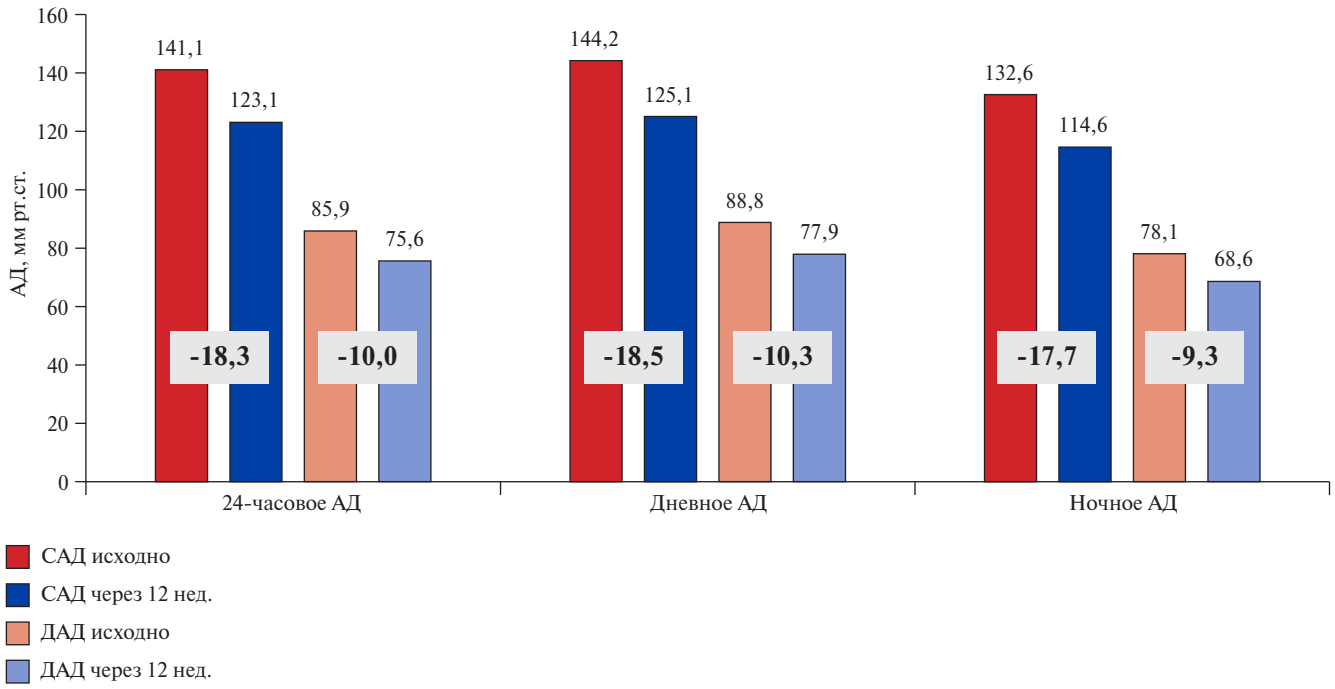


Рис. 1. Динамика основных показателей СМАД в субанализе исследования ТРИКОЛОР.
Примечание: p<0,001 для всех значений САД и ДАД исходно vs через 12 нед.
Сокращения: АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, САД — систолическое артериальное давление.

ассоциирован с риском сердечной недостаточности (СН), а экстрим-диппинг — с риском инсульта [76]. Высокое прогностическое значение обратного диппинга подтверждается достаточно большим количеством исследований.

В последние годы активно изучается роль нарушений ночного АД у пациентов с СН. Продемонстрированы ассоциации обратного диппинга с риском общей и сердечно-сосудистой смерти при СН с сохраненной фракций выброса ЛЖ [77, 78], с ее развитием [79], с легкой когнитивной дисфункцией при СН [80].

Ночная АГ или нон-диппинг: что более значимо?

Традиционный подход, предполагающий негативную роль и ночной АГ, и нон-диппинга, в последние годы претерпел изменения со смещением внимания на ночную АГ. Критика нон-диппинга основана на его плохой воспроизводимости в связи с высокой зависимостью от уровня дневного АД и отсутствии стандартизации оценки времени сна и бодрствования [37, 93]. Кроме того, между наличием ночной АГ и нон-диппингом имеется значительное пересечение, не позволяющее отделить эффекты одного от другого. В недавнем метаанализе среди 10438 пациентов с АГ, ранее не получавших АГТ, дихотомическое деление на дипперов и нон-дипперов выявило значимые ассоциации нон-диппинга с общей смертностью и риском сердечно-сосудистых исходов, но при делении по 4 категориям изменений СИ, только обратный диппинг ассоциировался с повышением ССР по сравнению с группой дипперов [88].

Таким образом, ночное АД и наличие ночной АГ представляются более надежными предикторами исходов, чем нарушения СИ и, возможно, более важной терапевтической мишенью для предотвращения ПОМ и снижения ССР у пациентов с АГ [10, 17, 61, 62]. Среди нарушений СИ наибольшее значение имеет обратный диппинг.

Подходы к лечению

Хотя до сих пор не ясно, приведет ли нормализация ночного АД или восстановление нормального паттерна его ночного снижения к улучшению прогноза, некоторые исследования продемонстрировали положительные результаты. В частности, снижение риска неблагоприятных исходов в исследовании HOPE, несмотря на небольшую динамику клинического АД, можно объяснить значимым снижением ночного АД [94]. Схожие данные получены в АД-снижающей ветви исследования ASCOT [95].

В клинической практике достижение 24-ч контроля АД состоит из 3 этапов: снижения среднесуточного АД, достижения оптимального суточного ритма АД и подавления чрезмерной вариабельности АД, особенно повышения АД по утрам и ночью [96, 97]. На основании результатов исследования HONEST [98], Kario K, et al. предложили трехступенчатую стратегию контроля утреннего АД: достижение САД <145 мм рт.ст. для уменьшения краткосрочного риска,



«ДОКТОР, ХОЧУ ДАВЛЕНИЕ КАК У КОСМОНАВТА»

129/79
ММ РТ. СТ.
УЖЕ ЗА 4 НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ[**, 2]

ТРИПЛИКСАМ®

Russian Pharma Awards
ЗА ДОСТИЖЕНИЯ В ОБЛАСТИ ФАРМАЦИИ
1-е место
в номинации «Комбинированное решение для контроля АД»[*, 1]



SERVIER

АО «Сервье»: 125196, Москва, ул. Лесная, д.7, этаж 7/8/9.
Тел.: (495) 937 07 00, факс: (495) 937 07 01. www.servier.ru

Краткая справочная информация по безопасности – амлодипин/индапамид/периндоприл

* АД – артериальное давление
** Группа пациентов до 50 лет (n=199)

1. https://awards.doktornarabote.ru/winners2023 Дата обращения к ресурсу 14.08.24. 2. Карпов Ю. А., Логунова Н. А., Квасников Б. Б., Хомицкая Ю. В. Новые данные субанализа исследования ТРИКОЛОР: антигипертензивная эффективность тройной фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла и предикторы эффективности и контроля артериального давления у молодых пациентов. Российский кардиологический журнал. 2023; 28 (10): 5597.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

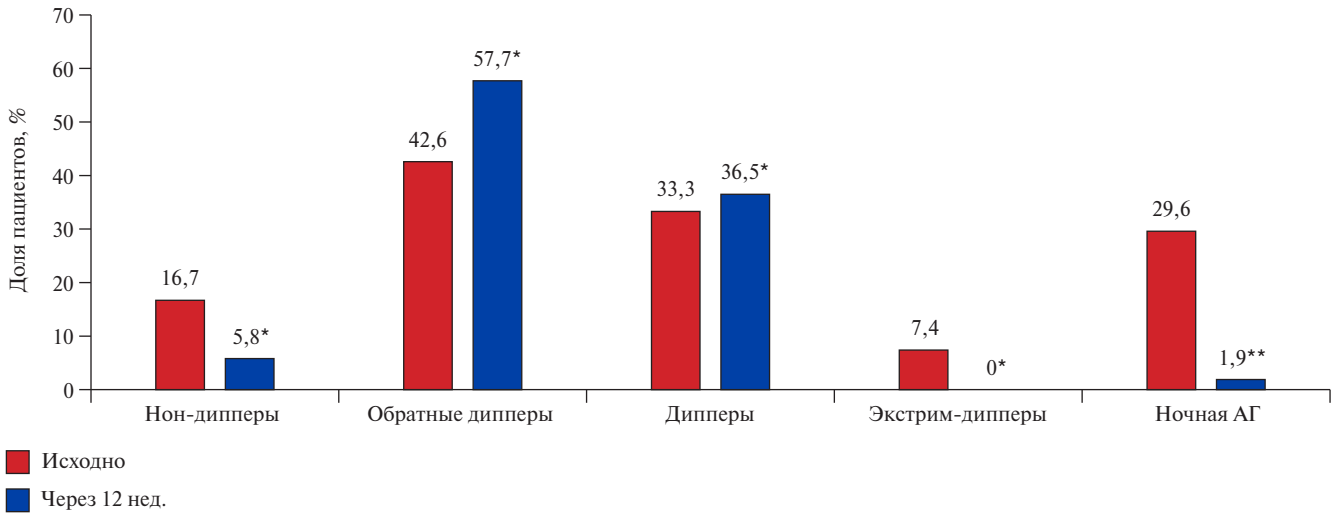


Рис. 2. Динамика частот паттернов СИ и ночной АГ в исследовании ТРИКОЛОР.
Примечание: * — p=0,048, ** — p<0,001.
Сокращение: АГ — артериальная гипертония.

далее достижение АД <135/85 мм рт.ст. и наконец достижение идеальных значений САД <125 мм рт.ст. После достижения целевого дневного АД необходимо стремиться к нормализации ночных показателей в соответствии с рекомендациями.

Первым шагом в лечении ночной АГ в связи с отсутствием доказательного алгоритма является патофизиологический подход. Выявление и коррекция потенциальных причин ночной АГ и нон-диппинга имеют важное значение как компонент индивидуального подхода к лечению. Так, для пациентов с увеличением объема циркулирующей крови наиболее предпочтительными стратегиями являются ограничение соли, применение диуретиков, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [3, 99-102]. У пациентов с выраженным поражением сосудистого русла препаратами выбора являются блокаторы кальциевых каналов в монотерапии или в комбинации с блокатором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [103]. В отношении влияния на автономную дисфункцию имеются положительные данные в отношении снижения ночного АД при приеме доксазозина у пациентов с неосложненной АГ и СД [104]. Бета- и альфа-блокаторы и ренальная денервация позволяют эффективно снизить среднее и пиковое ночное АД, особенно у пациентов с синдромом обструктивного апноэ сна [105]. У пациентов с плохим качеством ночного сна может быть достигнуто существенное улучшение при использовании таргетных вмешательств в специализированных центрах [106], а также при применении гипнотиков [3, 107].

В 2023г экспертами Китайской антигипертензивной лиги опубликован рекомендательный документ по ведению пациентов с ночной АГ [108]. Рекомендации включают выявление и устранение возможных причин, комбинацию немедикаментозных, медикаментозных и в некоторых случаях аппаратных методов лечения и применение препаратов с большим периодом полувыведения в полной дозе или комбинированной терапии для контроля ночного АД. В качестве целевого уровня предлагается АД <120/70 мм рт.ст. с коррекцией по переносимости. Рекомендации по изменению образа жизни аналогичны рекомендациям по лечению АГ в целом с акцентом на необходимость улучшения условий сна. Для пациентов с тревожными расстройствами можно рассмотреть когнитивно-поведенческую терапию и наблюдение специалистами. В медикаментозной части предпочтение отдается препаратам длительного действия.

В соответствии с актуальными рекомендациями по АГ [4, 5, 7], в настоящее время все больше антигипертензивных препаратов разрабатывается в виде фиксированных комбинаций (ФК), содержащих длительно действующие препараты с различными механизмами действия, чаще всего — блокатор ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в сочетании с блокаторами кальциевых каналов и/или диуретиком. Периндоприл, индапамид и амлодипин относятся к одним из наиболее изученных препаратов в своих классах с подтвержденной высокой эффективностью и безопасностью. Влияние ФК периндоприла с индапамидом (Нолипрел А, Нолипрел А форте, Нолипрел А Би-форте, "Сервье", Франция) и амлодипина, индапамида и периндоприла (Трипликсам, "Сервье", Франция) на ночной профиль АД изучалось в нескольких исследованиях. Восьминедельное хронотерапевтическое исследование возможностей ФК

периндоприла 10 мг/индапамида 2,5 мг у 30 пациентов с нон-диппингом продемонстрировало значимое снижение дневного и ночного АД и увеличение выраженности снижения ночного АД [109]. Аналогичные результаты получены в исследовании ХРОНОС (196 пациентов с повышением ночного АД (АД сразу после пробуждения >160 и/или >90 мм рт.ст.)) [110]. Значимое снижение дневного и ночного АД продемонстрировано и при использовании тройной ФК амлодипин/периндоприл/индапамид. В дополнительном анализе программы ТРИКОЛОР (54 пациента с парными данными СМАД) показано значимое снижение среднего АД за 24 ч, частоты ночной АГ, частоты нон-диппинга (рис. 1, 2) [111].

Схожее влияние данной тройной комбинации на ночное АД и СИ продемонстрировано в других отечественных исследованиях (работа Збышевской Е. В. и др. (78 пациентов с АГ, значимое снижение ночного АД) [112], работа Пироженко А. А. и др. (47 пациентов с АГ и множественными факторами риска, значимое снижение ночного АД и увеличение доли дипперов) [113]) и в зарубежных работах (PETRA [114], PIANIST [115], ТРИУМФ [116] и др.).

Для более точного понимания клинического значения и оптимальной коррекции ночной АГ и нон-диппинга необходимы крупные проспективные рандомизированные клинические исследования [3, 117].

Заключение

Широкое внедрение СМАД позволяет оценивать уровень ночного АД и, что важнее, выявлять ночную АГ и классифицировать пациентов в соответствии с паттерном изменения СИ. Ночная АГ и нон-диппинг широко распространены и ассоциированы с высоким ССР. Тем не менее клиническое значение этих нарушений и возможности ведения пациентов остаются не совсем ясными. Вероятно, ночная АГ — более значимый фактор риска ССЗ, чем значения, полученные при стандартном клиническом измерении АД или другие показатели, полученные при СМАД (24-ч и дневное АД). Некоторые исследователи полагают, что нон-диппинг — ненадежный прогностический маркер, а его значимость уступает ночной АГ как таковой. Обратный диппинг ассоциирован с наихудшим сердечно-сосудистым прогнозом среди всех остальных фенотипов изменения СИ, поэтому у таких пациентов необходимо проводить детальную оценку ССР. Хронотерапия обсуждалась как возможный способ воздействия на уровень ночного АД и его снижение в ночное время, однако результаты последних исследований не отдают преимуществ вечернему приему лекарств, ставя во главу угла общую приверженность к АГТ. До тех пор, пока эффективность хронотерапевтического подхода при АГ не подтверждена, приоритетным подходом для пациентов с ночной АГ и/или нарушениями СИ должен быть выбор препаратов с пролонгированным эффектом в течение 24 ч. Кроме того, рекомендуется тщательная оценка особенностей каждого пациента для воздействия на ведущую причину изменений.

К нерешенным проблемам в области нарушений суточного профиля АД можно отнести отсутствие оптимальных целевых значений ночного АД, оптимальной стратегии лечения ночной АГ и потенциального влияния этого лечения на прогноз, наилучший класс препаратов для снижения ночного АД, потенциальные возможности хронотерапии в этой области.

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

Литература/References

1. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373(22): 2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939.
2. Parati G, Stergiou G, O'Brien E, et al.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. European Society of Hypertension practice guidelines for ambulatory blood pressure monitoring. J Hypertens. 2014;32(7):1359-66. doi:10.1097/HJH.0000000000000221.
3. Kario K. Nocturnal Hypertension: New Technology and Evidence. Hypertension. 2018; 71(6):997-1009. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10971.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874-2071. doi:10.1097/HJH.0000000000003480.
5. Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж. Д., Конради А. О., Недогода С. В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
6. Kario K. Sleep and nocturnal hypertension: Genes, environment, and individual profiles. J Clin Hypertens. 2022;24:1263-5. doi:10.1111/jch.14531.
7. 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: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269-324. doi:10.1161/HYP.0000000000000066.
8. Anyfanti P, Malliora A, Chionidou A, et al. Clinical Significance of Nocturnal Hypertension and Nighttime Blood Pressure Dipping in Hypertension. Curr Hypertens Rep. 2024;26(2):69-80. doi:10.1007/s11906-023-01277-x.
9. Huang JF, Zhang DY, Sheng CS, et al. Isolated nocturnal hypertension in relation to host and environmental factors and clock genes. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(10):1255-62. doi:10.1111/jch.14532.
10. Cho MC. Clinical Significance and Therapeutic Implication of Nocturnal Hypertension: Relationship between Nighttime Blood Pressure and Quality of Sleep. Korean Circ J. 2019;49(9):818-28. doi:10.4070/kcj.2019.0245.
11. Kario K, Hoshide S, Nagai M, et al. Sleep and cardiovascular outcomes in relation to nocturnal hypertension: the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. Hypertens Res. 2021;44:1589-96. doi:10.1038/s41440-021-00709-y.
12. Koike T, Imamura T, Tomoda F, et al. Factors Associating with Non-Dipping Pattern of Nocturnal Blood Pressure in Patients with Essential Hypertension. J Clin Med. 2023; 12(2):570. doi:10.3390/jcm12020570.
13. Mulè G, Cottone S. How common is isolated nocturnal hypertension? J Hypertens. 2020;38(3):400-2. doi:10.1097/HJH.0000000000002319.
14. Rhee MY, Kim JS, Kim CH, et al. Prevalence and characteristics of isolated nocturnal hypertension in the general population. Korean J Intern Med. 2021;36(5):1126-33. doi:10.3904/kjim.2021.022.
15. Salazar MR, Espeche WG, Balbín E, et al. Prevalence of isolated nocturnal hypertension according to 2018 European Society of Cardiology and European Society of Hyper-

tension office blood pressure categories. J Hypertens. 2020;38(3):434-40. doi:10.1097/HJH.0000000000002278.
16. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Is night-time hypertension worse than daytime hypertension? A study on cardiac damage in a general population: the PAMELA study. J Hypertens. 2017;35(3):506-12. doi:10.1097/HJH.0000000000001193.
17. Androulakis E, Papageorgiou N, Chatzistamatiou E, et al. Improving the detection of preclinical organ damage in newly diagnosed hypertension: nocturnal hypertension versus non-dipping pattern. J Hum Hypertens. 2015;29(11):689-95. doi:10.1038/jhh.2015.5.
18. de la Sierra A, Gorostidi M, Banegas JR, et al. Nocturnal hypertension or nondipping: which is better associated with the cardiovascular risk profile? Am J Hypertens. 2014;27(5):680-7. doi:10.1093/ajh/hpt175.
19. Geltser BI, Kotelnikov VN, Vetrova OO, Karpov RS. Masked arterial hypertension: prevalence, pathophysiological determinants and clinical significance. Russian Journal of Cardiology. 2019;(9):92-8. (In Russ.) Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Ветрова О.О., Карпов Р.С. Маскированная артериальная гипертензия: распространенность, патофизиологические детерминанты и клиническое значение. Российский кардиологический журнал. 2019;(9):92-8. doi:10.15829/1560-4071-2019-9-92-98.
20. Geltser BI, Shakhgeldyan KI, Kotelnikov VN, et al. Phenotyping of masked hypertension based on the clustering of 24-hour blood pressure monitoring data. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3286. (In Russ.) Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Котельников В.Н. и др. Фенотипирование "маскированной" артериальной гипертензии по результатам кластеризации данных суточного мониторирования артериального давления. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3286. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3286.
21. Chernyavina AI, Syuzeva NM. Predictors of the development of masked nocturnal hypertension in treated patients of low and moderate cardiovascular risk. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2022;28(4):376-85. (In Russ.) Чернявина А.И., Сюзева Н.М. Предикторы развития маскированной ночной артериальной гипертензии у леченых пациентов низкого и умеренного сердечно-сосудистого риска. Артериальная гипертензия. 2022;28(4):376-85. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-4-376-385.
22. Li Y, Wang JG. Isolated nocturnal hypertension: a disease masked in the dark. Hypertension. 2013;61:278-83. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00217.
23. Kario K, Chia YC, Sukonthasarn A, et al. Diversity of and initiatives for hypertension management in Asia-Why we need the HOPE Asia Network. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(3):331-43. doi:10.1111/jch.13733.
24. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. Am J Hypertens. 1997;10(11):1201-7. doi:10.1016/s0895-7061(97)00274-4.
25. De La Sierra A, Redon J, Banegas JR, et al. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients. Hypertension 2009;53(3):466-72. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.124008.
26. Ogedegbe G, Spruill TM, Sarpong DF, et al. Correlates of isolated nocturnal hypertension and target organ damage in a population-based cohort of African Americans: the Jackson Heart Study. Am J Hypertens. 2013;26(8):1011-6. doi:10.1093/ajh/hpt064.
27. Del Pozo-Valero R, Martín-Oterino JÁ, Rodríguez-Barbero A. Influence of elevated sleep-time blood pressure on vascular risk and hypertension-mediated organ damage. Chronobiol Int. 2021;38(3):367-77. doi:10.1080/07420528.2020.1835944.
28. Nikolaidou B, Anyfanti P, Gavriilaki E, et al. Non-dipping pattern in early-stage diabetes: association with glycemic profile and hemodynamic parameters. J Hum Hypertens. 2022;36(9):805-10. doi:10.1038/s41371-021-00587-4.
29. Kobalava ZhD, Stavtseva YuV, Troitskaya EA, et al. Blood pressure phenotypes in young patients with type 1 diabetes. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3729. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Ставцева Ю.В., Троицкая Е.А. и др. Фенотипы артериального давления у пациентов молодого возраста с сахарным диабетом первого типа. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3729. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3729.
30. Troitskaya EA, Starostina ES, Kobalava Zh D. Efficacy of azilsartan medoxomil on the daily profile of peripheral and central arterial pressure and arterial stiffness in hypertensives with type 2 diabetes. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):74-81. (In Russ.) Троицкая Е.А., Старостина Е.С., Кобалава Ж.Д. Эффективность азилсартана медоксомила в отношении суточного профиля периферического и центрального артериального давления и артериальной ригидности у пациентов с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):74-81. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-74-81.
31. Chernomorets V, Troitskaya E, Kobalava Zh. Proteinuric phenotype of chronic kidney disease is associated with worse profile of 24-h central bp and higher arterial stiffness in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus, Nephrol Dial Transplant 2020; 35,Issue Supplement 3: gfaa142.P0159. doi:10.1093/ndt/gfaa142.P0159.
32. Sarafidis PA, Ruilope LM, Loutradis C, et al. Blood pressure variability increases with advancing chronic kidney disease stage: a cross-sectional analysis of 16546 hypertensive patients. J Hypertens. 2018;36(5):1076-85. doi:10.1097/HJH.0000000000001670.
33. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Chatzimichailidou S, et al. Association of nocturnal blood pressure patterns with inflammation and central and peripheral estimates of vascular health in rheumatoid arthritis. J Hum Hypertens. 2018;32(4):259-67. doi:10.1038/s41371-018-0047-0.
34. Shilkina NP, Yunonin IE, Butusova SV, et al. Endothelial damage and circadian blood pressure profile in rheumatoid arthritis. Therapeutic Archive. 2019;91(5):86-95. (In Russ.) Шилкина Н.П., Юнонин И.Е., Бутусова С.В. и др. Повреждение эндотелия и суточный профиль артериального давления при ревматоидном артрите. Терапевтический архив. 2019;91(5):89-95. doi:10.26442/00403660.2019.05.000052.
35. Troitskaya EA, Velmakin SV, Villevalde SV, Kobalava Zh. Abnormal phenotypes of 24-h blood pressure monitoring and their associations with inflammation and arterial stiffness in patients with rheumatoid arthritis. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(4):324-36. (In Russ.) Троицкая Е.А., Вельмакин С.В., Виллевальде С.В., Кобалава Ж.Д. Фенотипы нарушений суточного профиля артериального давления и их ассоциации с воспалением и артериальной ригидностью у пациентов с ревматоидным артритом. Артериальная гипертензия. 2019;25(4):324-36. doi:10.18705/1607-419X-2019-25-4-324-336.
36. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, et al.; European Society of Hypertension Council and the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021;39(7):1293-302. doi:10.1097/HJH.0000000000002843.
37. Pilz N, Heinz V, Parati G, et al. Assessment of Nocturnal Blood Pressure: Importance of Determining the Time in Bed-A Pilot Study. J Clin Med. 2024;13(8):2170. doi:10.3390/jcm13082170.
38. Fujiwara T, Hoshide S, Tomitani N, et al. Clinical significance of nocturnal home blood pressure monitoring and nocturnal hypertension in Asia. J Clin Hypertens (Greenwich). 2021;23(3):457-66. doi:10.1111/jch.14218.
39. Stergiou GS, Nasothimiou EG, Destounis A, et al. Assessment of the diurnal blood pressure profile and detection of non-dippers based on home or ambulatory monitoring. Am J Hypertens. 2012;25(9):974-8. doi:10.1038/ajh.2012.82.
40. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2017;35(3):442-52. doi:10.1097/HJH.0000000000001189.
41. Saeki K, Obayashi K, Iwamoto J, et al. Stronger association of indoor temperature than outdoor temperature with blood pressure in colder months. J Hypertens. 2014;32(8):1582-9. doi:10.1097/HJH.0000000000000232.
42. Tabara Y, Matsumoto T, Murase K, et al.; and the Nagahama study group. Seasonal variation in nocturnal home blood pressure fall: the Nagahama study. Hypertens Res. 2018;41(3):198-208. doi:10.1038/s41440-017-0003-3.
43. Kuwabara M, Harada K, Hishiki Y, Kario K. Validation of a wrist-type home nocturnal blood pressure monitor in the sitting and supine position according to the ANSI/AAMI/ISO81060-2:2013 guidelines: Omron HEM-9600T. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019;21:463-9. doi:10.1111/jch.13464.
44. Fujiwara T, Nishizawa M, Hoshide S, et al. Comparison of different schedules of nocturnal home blood pressure measurement using an information/communication technology-based device in hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(11):1633-41. doi:10.1111/jch.13407.
45. Kollias A, Andreadis E, Agaliotis G, et al. The optimal night-time home blood pressure monitoring schedule: agreement with ambulatory blood pressure and association with organ damage. J Hypertens. 2018;36(2):243-9. doi:10.1097/HJH.0000000000001562.
46. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Short- and Long-Term Reproducibility of Night-time Blood Pressure Phenotypes and Nocturnal Blood Pressure Reduction. Hypertension. 2021;77(5):1745-55. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.16827.
47. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Circulation. 1990;81(2):528-36. doi:10.1161/01.cir.81.2.528.
48. Tadic M, Cuspidi C, Majstorovic A, et al. The association between 24-h blood pressure patterns and left ventricular mechanics. J Hypertens. 2020;38(2):282-8. doi:10.1097/HJH.0000000000002241.
49. Tadic M, Cuspidi C, Sljivic A, et al. Do reverse dippers have the highest risk of right ventricular remodeling? Hypertens Res. 2020;43(3):213-9. doi:10.1038/s41440-019-0351-2.
50. Gkaliagkousi E, Anyfanti P, Douma S. In the Deep End of Dipping: Nocturnal Blood Pressure Fall and Surrogate Cardiovascular Risk Markers in Individuals With Optimal 24-Hour Blood Pressure. Am J Hypertens. 2019;32(7):614-6. doi:10.1093/ajh/hpz033.
51. Anyfanti P, Anyfanti P, Douma S, Gkaliagkousi E. Prognostic value of daytime and nighttime blood pressure in treated hypertensives: One size does not fit all. J Clin Hypertens (Greenwich). 2020;22(11):2022-4. doi:10.1111/jch.14027.
52. Cuspidi C, Sala C, Valerio C, et al. Nocturnal hypertension and organ damage in dippers and nondippers. Am J Hypertens. 2012;25(8):869-75. doi:10.1038/ajh.2012.49.
53. Yano Y, Inokuchi T, Hoshide S, et al. Association of poor physical function and cognitive dysfunction with high nocturnal blood pressure level in treated elderly hypertensive patients. Am J Hypertens. 2011;24:285-91. doi:10.1038/ajh.2010.224.
54. Yano Y, Ning H, Muntner P, et al. Nocturnal blood pressure in young adults and cognitive function in midlife: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. Am J Hypertens. 2015;28:1240-7. doi:10.1093/ajh/hpv028.
55. Salvetti M, Muiesan ML, Rizzoni D, et al. Night time blood pressure and cardiovascular structure in a middle-aged general population in northern Italy: the Vobarno Study. J Hum Hypertens. 2001;15(12):879-85. doi:10.1038/sj.jhh.1001286.

56. Li Y, Staessen JA, Lu L, et al. Is isolated nocturnal hypertension a novel clinical entity? Findings from a Chinese population study. Hypertension. 2007;50(2):333-9. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.087767.
57. Hoshide S, Ishikawa J, Eguchi K, et al. Masked nocturnal hypertension and target organ damage in hypertensives with well-controlled self-measured home blood pressure. Hypertens Res. 2007;30(2):143-9. doi:10.1291/hypres.30.143.
58. Perez-Lloret S, Toblli JE, Cardinali DP, et al. Nocturnal hypertension defined by fixed cut-off limits is a better predictor of left ventricular hypertrophy than non-dipping. Int J Cardiol. 2008;127(3):387-9. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.027.
59. Wijkman M, Länne T, Engvall J, et al. Masked nocturnal hypertension — a novel marker of risk in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009;52(7):1258-64. doi:10.1007/s00125-009-1369-9.
60. Cicek Y, Durakoglugil ME, Kocaman SA, et al. Non-dipping pattern in untreated hypertensive patients is related to increased pulse wave velocity independent of raised nocturnal blood pressure. Blood Press. 2013;22(1):34-8. doi:10.3109/08037051.2012.701409.
61. Cuspidi C, Facchetti R, Bombelli M, et al. Nighttime blood pressure and new-onset left ventricular hypertrophy: findings from the Pamela population. Hypertension. 2013;62(1):78-84. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00682.
62. Koroboki E, Manios E, Michas F, et al. The impact of nocturnal hypertension and nondipping status on left ventricular mass: a cohort study. Blood Press Monit. 2015;20(3):121-6. doi:10.1097/MBP.0000000000000103.
63. Wang C, Deng WJ, Gong WY, et al. Nocturnal Hypertension Correlates Better With Target Organ Damage in Patients With Chronic Kidney Disease than a Nondipping Pattern. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17(10):792-801. doi:10.1111/jch.12589.
64. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Nocturnal Hypertension and Subclinical Cardiac and Carotid Damage: An Updated Review and Meta-Analysis of Echocardiographic Studies. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(9):913-20. doi:10.1111/jch.12790.
65. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, et al. Nondipping pattern and carotid atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens. 2016;34(3):385-91; discussion 391-2. doi:10.1097/HJH.0000000000000812.
66. Li J, Cao Y, Liu C, et al. Nocturnal systolic hypertension is a risk factor for cardiac damage in the untreated masked hypertensive patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2019;21(11):1666-74. doi:10.1111/jch.13711.
67. Kario K, Hoshide S, Haimoto H, et al.; J-HOP Study Group. Sleep blood pressure self-measured at home as a novel determinant of organ damage: Japan Morning Surge Home Blood Pressure (J-HOP) study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2015;17:340-8. doi:10.1111/jch.12500.
68. Fujiwara T, Hoshide S, Kanegae H, Kario K. Cardiovascular Event Risks Associated With Masked Nocturnal Hypertension Defined by Home Blood Pressure Monitoring in the J-HOP Nocturnal Blood Pressure Study. Hypertension. 2020;76(1):259-66. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14790.
69. Liu J, Su X, Nie Y, et al.; NARRAS investigators. Nocturnal blood pressure rather than night-to-day blood pressure ratio is related to arterial stiffening in untreated young and middle-aged adults with non-dipper hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2022;24(8):1044-50. doi:10.1111/jch.14546.
70. Boggia J, Li Y, Thijs L, et al.; International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) investigators. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet. 2007;370(9594):1219-29. doi:10.1016/S0140-6736(07)61538-4.
71. Dolan E, Stanton A, Thijs L, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension. 2005;46(1):156-61. doi:10.1161/01.HYP.0000170138.56903.7a.
72. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation. 2005;111(14):1777-83. doi:10.1161/01.CIR.0000160923.04524.5B.
73. Fan HQ, Li Y, Thijs L, et al.; International Database on Ambulatory Blood Pressure In Relation to Cardiovascular Outcomes Investigators. Prognostic value of isolated nocturnal hypertension on ambulatory measurement in 8711 individuals from 10 populations. J Hypertens. 2010;28(10):2036-45. doi:10.1097/HJH.0b013e32833b49fe.
74. 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.
75. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. Lancet. 2023;401(10393):2041-50. doi:10.1016/S0140-6736(23)00733-X.
76. Kario K, Hoshide S, Mizuno H, et al.; JAMP Study Group. Nighttime Blood Pressure Phenotype and Cardiovascular Prognosis: Practitioner-Based Nationwide JAMP Study. Circulation. 2020;142(19):1810-20. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.049730.
77. Ueda T, Kawakami R, Nakada Y, et al. Differences in blood pressure riser pattern in patients with acute heart failure with reduced mid-range and preserved ejection fraction. ESC Heart Fail. 2019;6(5):1057-67. doi:10.1002/ehf2.12500.
78. Komori T, Eguchi K, Saito T, et al. Riser Pattern Is a Novel Predictor of Adverse Events in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. Circ J. 2017;81(2):220-6. doi:10.1253/circj.CJ-16-0740.
79. Komori T, Eguchi K, Saito T, et al. Riser Pattern: Another Determinant of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. J Clin Hypertens (Greenwich). 2016;18(10):994-9. doi:10.1111/jch.12818.
80. Komori T, Eguchi K, Saito T, et al. Riser Blood Pressure Pattern Is Associated With Mild Cognitive Impairment in Heart Failure Patients. Am J Hypertens. 2016;29(2):194-201. doi:10.1093/ajh/hpv086.
81. Brotman DJ, Davidson MB, Boumitri M, Vidt DG. Impaired diurnal blood pressure variation and all-cause mortality. Am J Hypertens. 2008;21(1):92-7. doi:10.1038/ajh.2007.7.
82. Fagard R, Thijs L, Staessen JA, et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens. 2009;23(10):645-53. doi:10.1038/jhh.2009.9.
83. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, et al. 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.
84. Presta V, Figliuzzi I, D'Agostino M, et al. Nocturnal blood pressure patterns and cardiovascular outcomes in patients with masked hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(9):1238-46. doi:10.1111/jch.13361.
85. Tadic M, Cuspidi C, Celic V, et al. The Prognostic Effect of Circadian Blood Pressure Pattern on Long-Term Cardiovascular Outcome is Independent of Left Ventricular Remodeling. J Clin Med. 2019;8(12):2126. doi:10.3390/jcm8122126.
86. Palatini P, Verdecchia P, Beilin LJ, et al. Association of Extreme Nocturnal Dipping With Cardiovascular Events Strongly Depends on Age. Hypertension. 2020;75(2):324-30. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14085.
87. Wang C, Li Y, Zhang J, et al. Prognostic Effect of Isolated Nocturnal Hypertension in Chinese Patients With Nondialysis Chronic Kidney Disease. J Am Heart Assoc. 2016;5(10):e004198. doi:10.1161/JAHA.116.004198.
88. Gavriilaki M, Anyfanti P, Nikolaidou B, et al. Nighttime dipping status and risk of cardiovascular events in patients with untreated hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Clin Hypertens. 2020;22(11):1951-9. doi:10.1111/jch.14039.
89. Fujiwara T, Hoshide 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.
90. Borrelli S, Garofalo C, Gabbai FB, et al. Dipping Status, Ambulatory Blood Pressure Control, Cardiovascular Disease, and Kidney Disease Progression: A Multicenter Cohort Study of CKD. Am J Kidney Dis. 2023;81(1):15-24.e1. doi:10.1053/j.ajkd.2022.04.010.
91. Huang G, Liu XH, Zhang Y, et al. Nocturnal hypertension and riser pattern are associated with heart failure rehospitalization in patients with heart failure with preserved ejection fraction. J Geriatr Cardiol. 2023;20(6):448-58. doi:10.26599/1671-5411.2023.06.003.
92. Du Y, Zhu B, Liu Y, et al. Association between nocturnal blood pressure phenotype and adverse cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease and hypertension. J Clin Hypertens (Greenwich). 2024;26(4):405-15. doi:10.1111/jch.14790.
93. Burgos-Alonso N, Ruiz Arzalluz MV, Garcia-Alvarez A, et al. Reproducibility study of nocturnal blood pressure dipping in patients with high cardio-vascular risk. J Clin Hypertens. 2021;23(5):1041-50.
94. Svensson P, de Faire U, Sleight P, et al. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE Substudy. Hypertension. 2001;38(6):E28-32. doi:10.1161/hy1101.099502.
95. Hermida RC, Ayala DE. Chronotherapy with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril in essential hypertension: improved blood pressure control with bedtime dosing. Hypertension. 2009;54:40-6. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130203.
96. Kario K. Essential Manual on Perfect 24-Hour Blood Pressure Management From Morning to Nocturnal Hypertension: Up-to-Date for Anticipation Medicine. Tokyo, Japan: Wiley-Blackwell. 2018:1-309.
97. Kario K. Evidence and perspectives on the 24-hour management of hypertension: hemodynamic biomarker-initiated 'Anticipation Medicine' for zero cardiovascular event. Prog Cardiovasc Dis. 2016;59:262-81. doi:10.1016/j.pcad.2016.04.001.
98. Kario K, Saito I, Kushiro T, et al. Morning home blood pressure is a strong predictor of coronary artery disease: the HONEST study. J Am Coll Cardiol. 2016;67:1519-27. doi:10.1016/j.jacc.2016.01.037.
99. Pareek AK, Pareek AK, Messerli FH, et al. Efficacy of Low-Dose Chlorthalidone and Hydrochlorothiazide as Assessed by 24-h Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Am Coll Cardiol. 2016;67(4):379-89. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.083.
100. Kario K. Proposal of a new strategy for ambulatory blood pressure profile-based management of resistant hypertension in the era of renal denervation. Hypertens Res. 2013;36(6):478-84. doi:10.1038/hr.2013.19.
101. Kario K. The Sacubitril/Valsartan, a First-in-Class, Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor (ARNI): Potential Uses in Hypertension, Heart Failure, and Beyond. Curr Cardiol Rep. 2018;20(1):5. doi:10.1007/s11886-018-0944-4.
102. Kario K, Weber M, Ferrannini E. Nocturnal hypertension in diabetes: potential target of sodium/glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibition. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20:424-8. doi:10.1111/jch.13229.
103. Kario K, Tomitani N, Kanegae H, et al. Comparative effects of an angiotensin II receptor blocker (ARB)/diuretic vs. ARB/calcium-channel blocker combination on uncontrolled nocturnal hypertension evaluated by information and communication technology-based

nocturnal home blood pressure monitoring — The NOCTURNE study. Circ J. 2017; 81:948-57. doi:10.1253/circj.CJ-17-0109.
104. Yasuda G, Hasegawa K, Kuji T, et al. Effects of doxazosin on ambulatory blood pressure and sympathetic nervous activity in hypertensive Type 2 diabetic patients with overt nephropathy. Diabet Med. 2005;22(10):1394-400. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01636.x.
105. Kario K, Bhatt DL, Kandzari DE, et al. Impact of renal denervation on patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension — insights from the SYMPLICITY HTN-3 trial. Circ J. 2016;80:1404-12. doi:10.1253/circj.CJ-16-0035.
106. Parati G, Lombardi C, Hedner J, et al.; EU COST Action B26 members. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. Eur Respir J. 2013;41(3):523-38. doi:10.1183/09031936.00226711.
107. Kario K. Are melatonin and its receptor agonist specific antihypertensive modulators of resistant hypertension caused by disrupted circadian rhythm? J Am Soc Hypertens. 2011;5(5):354-8. doi:10.1016/j.jash.2011.03.006.
108. Liu J, Li Y, Zhang X, et al.; Chinese Hypertension League expert consensus committee on the management of nocturnal hypertension. Management of nocturnal hypertension: An expert consensus document from Chinese Hypertension League. J Clin Hypertens (Greenwich). 2024;26(1):71-83. doi:10.1111/jch.14757.
109. Aksenova AV, Elfimova EM, Litvin AYu, 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 (Нолипрел А Би-форте) у пациентов с недостаточной степенью снижения артериального давления в ночное время. Системные гипертензии. 2016;13(2):37-45.
110. 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.
111. 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.
112. Zbyshevskaya 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.
113. Pirozhenko AA, Ryabtsev AS, Shlyk SV, et al. Clinical efficacy of a fixed-dose combination of amlodipine/indapamide/perindopril in patients with hypertension and multiple risk factors. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(11):5682. (In Russ.) Пироженко А. А., Рябцев А. С., Шлык С. В. и др. Клиническая эффективность фиксированной комбинации амлодипина/индапамида/периндоприла у пациентов с артериальной гипертензией и множественными факторами риска. Российский кардиологический журнал. 2023;28(11):5682. doi:10.15829/1560-4071-2023-5682.
114. 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.
115. 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.
116. 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 багатоцентрового дослідження ТРІУМФ. Український кардіологічний журнал. 2016;4:17-28.
117. Tang A, Yang E, Ebinger JE. Non-Dipping Blood Pressure or Nocturnal Hypertension: Does One Matter More? Curr Hypertens Rep. 2024;26(1):21-30. doi:10.1007/s11906-023-01273-1.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6148
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148
https://russjcardiol.elpub.ru

РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

Российское кардиологическое общество (РКО), Национальное общество по изучению атеросклероза (НОА), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР), Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ)

Эксперты: Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш.

Ключевые слова: атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, профилактика, гиполипидемическая терапия, статины, питавастатин.

Отношения и деятельность: нет.

Бубнова М.Г.* — д.м.н., профессор, руководитель отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-2250-5942, Галявич А.С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ежов М.В. — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нарушений липидного обмена, г.н.с. отдела проблем атеросклероза НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0002-1518-6552, Аронов Д.М. — д.м.н., г.н.с. отдела реабилитации и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-0484-9805, Виноградова Н.Н. — к.м.н. врач-кардиолог, ORCID: нет, Галстян Г.Р. — д.м.н., профессор, зам. директора института диабета, зав. отделением диабетической стопы, зав. экспертным отделом, ГНЦ ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6581-4521, Гуревич В.С. — д.м.н., профессор, руководитель отдела атеросклероза, Медицинский институт, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, профессор кафедры госпитальной терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена, ФГБУ Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова ФМБА, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-6815-444X, Карпов Ю.А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии, ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1480-0458, Козиолова Н.А. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 2, ФГБОУ ВО Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, ORCID: 0000-0001-7003-5186, Космачева Е.Д. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по медицинской части, ГБУЗ НИИ-ККБ1 МЗ Краснодарского края, зав. кафедрой терапии № 1 ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, ORCID: 0000-0001-8600-0199, Матюшин Г.В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии, функциональной и клинико-лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, ORCID: 0000-0002-0150-6092, Сергиенко И.В. — д.м.н., профессор кафедры кардиологии, руководитель лаборатории фенотипов атеросклероза ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва, ORCID: 0000-0003-1534-3965, Филиппов А.Е. — д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной терапии, Медицинский институт, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-4413-5068, Халимов Ю.Ш. — д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе, зав. кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. акад. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, ORCID: 0000-0002-7755-7275.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
mbubnova@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертония, АЛТ — аланинаминотрансфераза, апо — аполипопротеин, АССЗ — атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ВГН — верхняя граница нормы, ВИЧ — вирус иммунного дефицита человека, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ГЛП — гиперлипидемия, ГХС — гиперхолестеринемия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КФК — креатинфосфокиназа, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛП(а) — липопротеин(а), мРНК — микроРНК, НЯ — нежелательные явления, ОКС — острый коронарный синдром, ПКТ — первичная конечная точка, РКИ — рандомизированные клинические исследования, РФ — Российской Федерации, САМС — статин-ассоциированные мышечные симптомы, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТГ — триглицериды, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, RR — относительный риск.

Рукопись получена 02.10.2024
Принята к публикации 18.10.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Бубнова М.Г., Галявич А.С., Ежов М.В., Аронов Д.М., Виноградова Н.Н., Галстян Г.Р., Гуревич В.С., Карпов Ю.А., Козиолова Н.А., Космачева Е.Д., Матюшин Г.В., Сергиенко И.В., Филиппов А.Е., Халимов Ю.Ш. Заключение междисциплинарного Совета экспертов: место оригинального питавастатина в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN PSIJPF

Interdisciplinary Expert Consensus: the place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases

Russian Society of Cardiology, National Atherosclerosis Society, Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention, Russian Association of Endocrinologists

Experts: Bubnova M.G., Galyavich A.S., Ezhov M.V., Aronov D.M., Vinogradova N.N., Galstyan G.R., Gurevich V.S., Karpov Yu. A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Matyushin G.V., Sergienko I.V., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh.

Keywords: atherosclerosis, cardiovascular diseases, prevention, lipid-lowering therapy, statins, pitavastatin.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author:
mbubnova@gnicpm.ru

Bubnova M.G.* ORCID: 0000-0003-2250-5942, Galyavich A.S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Ezhov M.V. ORCID: 0000-0002-1518-6552, Aronov D.M. ORCID: 0000-0003-0484-9805, Vinogradova N.N. ORCID: none, Galstyan G.R. ORCID: 0000-0001-6581-4521, Gurevich V.S. ORCID: 0000-0002-6815-444X, Karpov Yu. A. ORCID: 0000-0003-1480-0458, Koziolova N.A. ORCID: 0000-0001-7003-5186, Kosmacheva E.D. ORCID: 0000-0001-8600-0199, Matyushin G.V. ORCID: 0000-0002-0150-6092, Sergienko I.V. ORCID: 0000-0003-1534-3965, Filippov A.E. ORCID: 0000-0002-4413-5068, Khalimov Yu.Sh. ORCID: 0000-0002-7755-7275.

Received: 02.10.2024 **Accepted:** 18.10.2024

For citation: Bubnova M.G., Galyavich A.S., Ezhov M.V., Aronov D.M., Vinogradova N.N., Galstyan G.R., Gurevich V.S., Karpov Yu. A., Koziolova N.A., Kosmacheva E.D., Matyushin G.V., Sergienko I.V., Filippov A.E., Khalimov Yu.Sh. Interdisciplinary Expert Consensus: the place of original pitavastatin in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6148. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6148. EDN PSIJPF

Распространенность гиперхолестеринемии (ГХС) и повышенного уровня холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛНП) ⩾3,0 ммоль/л в Российской Федерации (РФ) по данным исследования ЭССЕ-РФ 2020-2022гг (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в регионах РФ) остается чрезвычайно высокой, составляя 59,7% и 69,1%, соответственно [1]. Частая встречаемость ГХС обнаруживается у лиц трудоспособного возраста, достигая 48,1% в возрасте 35-44 лет и 67,5% — в возрасте 55-64 лет. Вместе с тем к настоящему времени накоплено достаточно доказательств, подтверждающих, что снижение уровня ХС ЛНП предотвращает появление атеросклеротических ССЗ (АССЗ), уменьшает риск сердечно-сосудистой и общей смертности [2]. Повышение осведомленности врачей и пациентов о значении ГХС в развитии АССЗ в последние десятилетия способствует своевременному назначению липидснижающей терапии. Однако в общей популяции число получающих липидснижающую терапию остается крайне низким — лишь 7,6%, хотя с возрастом их доля возрастает (от 0,8% в группе 35-44 лет до 15,8% в группе 65-74 лет) [1].

Высокая распространенность ГХС среди пациентов с кардиометаболическими заболеваниями вызывает серьезное беспокойство. ГХС отмечается у 71% пациентов с артериальной гипертонией (АГ), 59,5% пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), 56,1% и 48,6% пациентов, перенесших инсульт или инфаркт миокарда (ИМ), соответственно, 59,4% пациентов с сахарным диабетом (СД) и 73,3% пациентов с ожирением [1]. Применение шкалы SCORE2 (Systematic COronary Risk Evaluation) для оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска (ССР) по сравнению с использованием шкалы SCORE увеличивает в 14 раз (т.е. с 7% до 93%) количество пациентов в возрасте 40-64 лет с показаниями к гиполипидемической терапии для первичной профилактики ССЗ в РФ (по данным исследования ЭССЕ-РФ) [3].

Серьезными проблемами в реальной клинической практике остаются высокий процент лиц, не достигающих целевого уровня ХС ЛНП, и низкая приверженность (особенно долгосрочная) пациентов назначаемой гиполипидемической терапии. По данным опроса 788 практикующих врачей, 124 руководителей медицинских организаций и 48 главных внештатных специалистов из 84 субъектов РФ главный барьер для регулярного приема гиполипидемической терапии и достижения целевого уровня ХС ЛНП — это отсутствие у пациентов осознанной необходимости лечить атерогенную гиперлипидемию (ГЛП) (так считает 58,1% врачей, 80,0% руководителей и 87,5% главных специалистов) [4].

Статины — широко назначаемый класс гиполипидемических препаратов; они рассматриваются как "золотой стандарт" (1-я линия терапии) в лечении ГХС и комбинированной ГЛП, в первичной и вторичной профилактике ССЗ (класс рекомендаций I, уровень достоверности доказательств А) [5-7]. В первичной профилактике статины снижают относительный риск (RR) развития: острого коронарного синдрома (ОКС) на 38-44%, сердечно-сосудистой смертности на 20%, смерти от всех причин на 11%, нефатального инсульта на 17-22%, нестабильной стенокардии на 24-25%, всех сердечно-сосудистых событий на 26-33% (метаанализы 2018 и 2020гг, n=94283) [8, 9]. Эффекты применения статинов во вторичной профилактике АССЗ еще более значимы: RR смерти от

всех причин снижался на 22%, сердечно-сосудистой смертности — на 31%, ОКС — на 38%, потребности в реваскуляризации миокарда — на 44% и цереброваскулярных событий — на 25% [10]. В то время как прекращение лечения статинами увеличивает риск АССЗ в 5 раз и смерти от всех причин в 2,5 раза, а при нерегулярной терапии — в 1,7 и 1,5 раз, соответственно [11, 12].

Сегодня решения требуют такие стратегические вопросы лечения ГЛП:

• ***Как остановить распространение атерогенной ГХС и комбинированной ГЛП?***

• ***Как сделать нарушения липидного обмена более редкими среди лиц молодого возраста?***

Длительное повышение ХС ЛНП (⩾2,6 ммоль/л) в плазме крови у молодых людей (18-39 лет) в будущем увеличивает риск ИБС на 64% относительно лиц с уровнем ХС ЛНП <2,6 ммоль/л (n=36030, наблюдение в среднем 17 лет) [13]. Очевидно, что ранний старт гиполипидемической терапии при высоком пожизненном риске развития АССЗ может оказаться полезным.

Таким образом, в долгосрочной перспективе для улучшения кардиоваскулярного прогноза и продления здоровых лет жизни при назначении гиполипидемической терапии следует придерживаться следующих ключевых положений:

• снижать ХС ЛНП до рекомендуемого целевого уровня в соответствии с величиной ССР пациента;

• инициировать ХС-снижающую терапии как можно раньше для раннего предупреждения развития АССЗ (при этом ранний старт терапии — на стадии первичной профилактики может не требовать интенсивного снижения уровня ХС ЛНП);

• при показаниях гиполипидемическую монотерапию следует интенсифицировать, переходя на комбинацию препаратов;

• продолжать гиполипидемическую терапию неопределенно долго для поддержания низкого ССР в течение жизни.

На каждый 1 ммоль/л снижения концентрации ХС ЛНП можно ожидать уменьшения RR основных сердечно-сосудистых осложнений после года гиполипидемической терапии на 12%, после 3 лет — на 20% и после 7 лет на 29% [14].

В целом статины хорошо переносятся, но мнимая непереносимость статинов в клинической практике нередко является серьезным барьером. По данным Российской программы ЭФФОРТ (n=958), побочные эффекты, о которых пациенты узнали только из инструкции к препарату, были основной причиной отказа от приема статинов (46% пациентов), тогда как реальные побочные эффекты явились причиной прекращения терапии только у 11,7% [15]. Частота побочных эффектов варьирует на разных статинах и зависит от дозы статина.

Сегодня в контексте применения гиполипидемических препаратов и выбора их доз в первичной и вторичной профилактике крайне важно сохранить баланс соотношения "польза-риск". Актуализируя важность назначения статинов при лечении пациентов с нарушениями липидного обмена и обосновывая целесообразность применения в первичной и вторичной профилактике оригинального питавастатина — статина четвертого поколения (зарегистрирован в РФ в 2015г как препарат Ливазо — Recordati Irland Ltd, Ирландия), важно подчеркнуть его фармакологические достоинства и уникальный метаболизм, особенности гиполипидемического действия, убедительную доказательную базу клинической эффективности и безопасности.

Питавастатин: фармакологические особенности

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства оригинального питавастатина обусловлены наличием в структуре его молекулы дополнительной циклопропильной группы, что отличает его от других статинов.

Фармакологические достоинства питавастатина [16-18]:

• статин синтетический и умеренно липофильный, что повышает его гепатоселективность и снижает тропность к мышечной ткани;

• при приеме внутрь более активное (до 80%) всасывание и быстрое достижение (в течение 1 ч после приема) максимальной концентрации в плазме крови;

• самая высокая биодоступность среди современных статинов (>60% от принятой дозы);

• высокое сродство к 3-гидрокси-3-метил-глутарил коэнзим-А (ГМГ-КоА) редуктазе;

• максимально высокий процент всасывания и биодоступности среди препаратов данного класса позволяет использовать минимальные, но эффективные дозы (1-4 мг), которые в десятки раз меньше, чем терапевтические дозы других статинов; экскреция из печени с желчью преимущественно в кишечник в неизмененном виде;

• длительное (24-ч) действие за счет 10-13-ч периода полувыведения и энтеропечёночной рециркуляции (повторное всасывание в тонком кишечнике);

• уникальный путь метаболизма, минимизирующий вероятность лекарственных взаимодействий.

Фармакокинетика питавастатина у пациентов различных групп. В исследованиях показана сравнимая динамика фармакокинетических параметров оригинального питавастатина при разной расовой принадлежности (в т.ч. европеоидной и азиатской), у мужчин и женщин, молодых и пожилых (старше 65 лет), пациентов с сохраненной и сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ); поэтому коррекции дозы питавастатина у пациентов различных групп не требуется [19, 20]. И только при тяжелой почечной

недостаточности максимальную дозу питавастатина рекомендовано ограничить до 2 мг/сут.

Особенности метаболизма питавастатина [16-18]:

• цитохром P450 (изофермент CYP3A4), традиционный для большинства статинов, не участвует в метаболизме питавастатина;

• питавастатин не является субстратом для P-гликопротеина;

• минимальная часть питавастатина метаболизируется при участии изофермента CYP2C9 (но скорость метаболизма низкая) и еще в меньшей степени — изофермента CYP2C8, большая часть связывается с глюкуроновой кислотой с образованием конъюгата питавастатина глюкуронида; из последнего при участии фермента уридин-5-дифосфатглюкуронозилтрансферазы (UGT1A3 и UGT2B7) отщепляется глюкуроновая кислота (процесс лактонирования) с образованием основного неактивного метаболита — лактона питавастатина;

• транспорт питавастатина в гепатоциты осуществляется транспортными белками (OATP1B1 и OATP1B3), в меньшей степени влияющими на его концентрацию, чем на концентрацию других статинов.

Благодаря своим метаболитическим особенностям, питавастатин в отличие от других статинов не взаимодействует с антикоагулянтами (ривароксабаном, апиксабаном, варфарином), антагонистами кальция, дигоксином, ингибиторами $P2Y_{12}$ (клопидогрелом, тикагрелолом, прасугрелом), антиретровирусными препаратами, азоловыми антимикотиками, итраконазолом и др. препаратами, применяемыми как в кардиологии, так и других областях медицины, а также не имеет пищевых взаимодействий [19, 21, 22].

Таким образом, отличительный путь метаболизма оригинального питавастатина, благодаря которому нежелательные пищевые и лекарственные взаимодействия этого статина отсутствуют или не являются клинически значимыми, определяет существенные преимущества питавастатина для комбинации с другими часто назначаемыми лекарственными препаратами.

Эффективность питавастатина в коррекции атерогенной ГЛП

Механизм ХС-снижающего действия питавастатина связан как с ингибированием ГМГ-КоА-редуктазы, так и с доказанной активной стимуляцией экспрессии мРНК рецепторов к ЛНП, в результате чего не только снижается эндогенный синтез атерогенных ЛНП, но и увеличивается их клиренс (выведение из кровотока) [16, 23, 24]. Это обеспечивает эффективное снижение ХС ЛНП при назначении значительно меньших доз питавастатина (1-4 мг) в сравнении с другими статинами.

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), выполненных с оригинальным питавастатином в странах по всему миру у пациентов с первичной ГХС или комбинированной ГЛП, в т.ч. у лиц пожилого возраста (65 лет), высокого ССР или с СД, убедительно показывают, что питавастатин в дозах, эквивалентных дозам других статинов (аторвастатина и розувастатина), равноценно снижает уровень ХС ЛНП [25-32].

У пациентов с первичной ГХС при приеме питавастатина в дозе 2 мг уровень ХС ЛНП снижается от 37% до 42%, а в дозе 4 мг — от 46% до 48% [23, 25, 30]. Питавастатин в дозе 2-4 мг уменьшает содержание триглицеридов (ТГ) в крови от 14% до 21%, а при гипертриглицеридемии (ТГ >1,7 ммоль/л) — до 30% [20, 23, 25, 26, 28, 33, 34].

Питавастатин повышает содержание ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП) в дозе 2-4 мг от 4% до 14% и аполипопротеина (апо) А1 от 5% до 8% [16, 30, 35, 36]. У пациентов с исходно низким ХС ЛВП (<1,0 ммоль/л) эффект питавастатина относительно повышения этого параметра усиливается при длительном приеме: в исследовании LIVES Study (Livazo Effectiveness and Safety Study) через 12 нед. — на 14% и через 104 нед. — на 24,9% [37], в исследовании COMPACT-CAD через 6 мес. — на 9,4% и через 30 мес. — на 20,1% [38], а структурного белка ЛВП — апоА1 на 7,9% и 20,8%, соответственно (на терапии аторвастатином через 30 мес. ХС ЛВП повышался только на 6,3%, а апоА1 — на 11,4%). *In vitro* показано, что питавастатин дозозависимо стимулирует экспрессию мРНК и секрецию апоА1 (в большей степени чем аторвастатин и симвастатин) [35, 39], предохраняет апоА1 от катаболизма через стимуляцию экспрессии мРНК АТФ-связывающего кассетного транспортера А1 (ABCA1), вовлекаемого в регуляцию апоА1-опосредованного эффлюкса ХС, повышает эффлюкс ХС из периферических клеток и усиливает антиоксидантные свойства ЛВП [40, 41].

В ряде исследований и метаанализов показан значимый регресс атеромы на фоне лечения статинами при снижении ХС ЛНП (<2 ммоль/л) с одновременным повышением уровня ХС ЛВП (более чем на 7,5%) и опосредованного ЛВП эффлюкса ХС из клеток периферии [42-44]. Есть данные о благоприятном влиянии повышения уровня ХС ЛВП на сердечно-сосудистые исходы: в 5-летнем исследовании LIVES study Extension (n=6582) на каждые 0,26 ммоль/л увеличения ХС ЛВП на терапии питавастатином RR сердечно-сосудистых событий снижался на 13% (p=0,01), а на каждые 0,26 ммоль/л снижения ХС ЛНП — на 6% (p=0,02) [45]. Это подтверждают и результаты исследования Extended JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome): у пациентов с ХС ЛВП ⩾46 мг/дл (⩾1,2 ммоль/л) на терапии питавастатином сердечно-сосудистые события развивались реже (RR 0,26, p=0,017 vs у пациентов с ХС ЛВП <46 мг/дл) [46].

ЛИВАЗО
питавастатин

ДОСТИГАТЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ,
ОБХОДЯ ПРЕПЯТСТВИЯ



www.livazo.ru



РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015

Ливазо – оригинальный питавастатин[1], который способствует:

- снижению уровня ХС ЛНП на 40-50%[2*], оказывая положительное влияние на весь липидный профиль, включая уровень ТГ и ХС ЛВП[3*]
- снижению относительного риска инфаркта миокарда на 43% и смерти от всех причин на 19%[4]
- минимальному риску лекарственных взаимодействий[5]
- низкому риску возникновения НЯ** и СД 2 типа[3,5-9]

*Метаанализ 75 исследований: влияние эквивалентных доз статинов на уровень ЛНП; **НЯ – нежелательные явления; # 4 мг Ливазо vs 1 мг Ливазо

1. Данные регистрационного досье препарата Ливазо; 2. Masana L. Atherosclerosis Suplements. 2010;11(3):15-22; 3. Tokgözoglu L, Zamorano JL. Drugs Context. 2020;9:2020-4-4. 4. Taguchi I, et al. Circulation. 2018;137:1997–2009; 5. Catapano A.L et al. Clin. Lipidol.2012;7(3 Suppl. 1): 3-9; 6. Choi JY, et al. Am J Cardiol. 2018;122(6):922-928. 7. Borghi C, Cicero AFG. Clin Lipidol. 2012;7(suppl. 1):11-16; 8. Kawai Y, et al. Drug Des Devel Ther, 2011;5283-5297. 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015; 10. IQVIA data: Sept'24 Retail Channel. Средняя розничная стоимость лекарственного препарата Ливазо. Стоимость дня терапии при использовании большой упаковки меньше, чем при использовании стандартной упаковки (упаковка рассчитана на 1 месяц приема).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо

Состав на одну таблетку:	1 мг	2 мг	4 мг
Действующее вещество:			
Питавастатин кальция (эквивалентно питавастатину)	1,045 мг (1,000 мг)	2,090 мг (2,000 мг)	4,180 мг (4,000 мг)
Вспомогательные вещества:			
Лактозы моногидрат	63,085 мг	126,170 мг	252,340 мг
Гипролоза низкозамещенная	12,540 мг	25,080 мг	50,160 мг
Гипромеллоза	1,330 мг	2,660 мг	5,320 мг
Магния алюмометасиликат	1,600 мг	3,200 мг	6,400 мг
Магния стеарат	0,400 мг	0,800 мг	1,600 мг
Пленочная оболочка:			
Готовый к применению препарат для пленочного покрытия[1]	3,000 мг	5,000 мг	9,000 мг
[1]Состав готового к применению препарата для пленочного покрытия на таблетку:			
Гипромеллоза	1,9800 мг	3,3065 мг	5,9520 мг
Титана диоксид	0,8000 мг	1,3380 мг	2,4090 мг
Триэтилцитрат	0,2000 мг	0,3305 мг	0,5940 мг
Кремния диоксид коллоидный	0,0200 мг	0,0250 мг	0,0450 мг

Показания к применению: препарат Ливазо показан для снижения повышенного общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет с первичной гиперхолестеринемией, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона), или смешанной гиперхолестеринемией (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к питавастатину, вспомогательным веществам препарата и другим ингибиторам ГМГ-КоА-редуктазы (статинам); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или класс С по классификации Чайлд-Пью, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови (3-х кратное превышение верхней границы нормы (ВГН)); редко встречающаяся наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; миопатия; одновременный прием циклоспорина; беременность, период грудного вскармливания, отсутствие адекватных методов контрацепции у женщин детородного возраста; возраст до 6 лет (эффективность и безопасность не изучалась). **Применение при беременности:** применение препарата Ливазо при беременности противопоказано. Женщинам детородного возраста при лечении препаратом Ливазо следует использовать надежные методы контрацепции. Так как холестерин и другие продукты биосинтеза холестерина необходимы для развития плода, потенциальный риск ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы превышает пользу от лечения препаратом во время беременности. Исследования на животных показали, что питавастатин обладает репродуктивной токсичностью, но без тератогенного потенциала. Если пациентка планирует беременность, следует прекратить лечение как минимум за один месяц до зачатия. При наступлении беременности во время применения препарата Ливазо лечение следует немедленно прекратить. **Применение в период грудного вскармливания:** применение препарата Ливазо в период грудного вскармливания противопоказано. Данные о выделении питавастатина с грудным молоком отсутствуют. При необходимости применения препарата Ливазо в период лактации грудное вскармливание необходимо прекратить.
Условия отпуска: отпускают по рецепту.
Производитель: Пьер Фабр Медикамент Продакшн, площадка «Прогифарм», рю дю Лисе, Жьен, 45500, Франция.
Зарегистрировано: МЗ РФ, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.
Более подробные сведения о препарате, показаниях к применению, противопоказаниях, побочных действиях и др. содержатся в инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ: ЛП-002855 от 09.02.2015.

Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Ливазо, РУ ЛП-002855 от 09.02.2015.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Организация, принимающая претензии:
ООО «Русфик», 123610, Россия, г. Москва, Краснопресненская наб., д. 12, под. 7, эт. 6, пом. IАЖ
Телефон: +7 (495) 225-80-01; факс: +7 (495) 258-20-07, e-mail: info@rusfic.com

RECORDATI

RX-LVZ-64-05.11.2024

При приеме питавастатина снижается содержание в плазме крови других атерогенных липидных параметров: на дозе 4 мг — ХС не-ЛВП до 40%, апоВ — до 37%, отношение апоВ/апоА1 — до 38% и окисленных частиц ЛНП на 36% [26, 47].

Сегодня получены убедительные доказательства о связи повышенного (⩾50 мг/дл) уровня липопротеина(а) (Лп(а)) с риском развития АССЗ, стеноза аортального клапана, сердечно-сосудистой и общей смертности [48]. В последние годы появились сообщения о том, что статины могут несколько повышать уровень Лп(а) без четкого определения механизма такого влияния [49, 50]. По имеющимся на сегодня данным, питавастатин не повышает, напротив, прослеживается тенденция к снижению уровня Лп(а) [51]. Следовательно, питавастатин может стать лучшим выбором для лечения ГЛП у пациентов с повышенным уровнем Лп(а). Однако для доказательств существования данной закономерности как в отношении всей группы статинов, так и для питавастатина, в частности, требуется проведение более масштабных тщательно спланированных РКИ.

Эффективность оригинального питавастатина изучалась и на российской популяции пациентов. Масштабная программа "ЛИДЕР", выполнявшаяся в условиях реальной клинической практики (135 центров) и включавшая 656 пациентов с первичной и гетерозиготной семейной ГХС, комбинированной ГЛП и гипертриглицеридемией высокого и очень высокого ССР, подтвердила гиполипидемический эффект оригинального питавастатина (15% пациентов получали 1 мг, 52% — 2 мг, 33% — 4 мг/сут.): ХС ЛНП снижался на 44% и ТГ — на 9,5%, а ХС ЛВП повышался на 7,4% [52]. Авторы публикации пришли к выводу, что результаты могли быть еще более впечатляющими, если бы врачи в рутинной практике назначали питавастатин в дозе 4 мг уже на старте терапии (т.е. без титрации) или смелее увеличивали дозу до 4 мг для достижения целевых значений ХС ЛНП при недостаточной клинической эффективности.

Возможности питавастатина в комбинированной гиполипидемической терапии. Согласно российским и зарубежным рекомендациям по коррекции нарушений липидного обмена для усиления гиполипидемического эффекта и достижения целевых уровней ХС ЛНП может потребоваться назначение комбинированной гиполипидемической терапии (комбинации двух и иногда трех препаратов) [5, 6]. Например, на фоне приема питавастатина в дозе 2-4 мг/сут. уровень ХС ЛНП снижается на 30-50%, а при сочетании питавастатина с эзетимибом 10 мг/сут. — до 60% [53]. Низкий риск лекарственных взаимодействий и минимум нежелательных явлений (НЯ) позволяют комбинировать питавастатин с любым препаратом, предназначенным для лечения ГХС и ГЛП, достигая не только целевых значений ХС ЛНП, но и получая дополнительное снижение сердечно-сосудистой смертности.

Таким образом, клинически значимые эффекты оригинального питавастатина обусловлены комплексным улучшением липидного спектра плазмы крови как за счет снижения атерогенных липидов/липопротеидов, так и за счет повышения ХС ЛВП, маркера обратного транспорта ХС. Питавастатин показан пациентам в первичной и вторичной профилактике ССЗ при первичной ГХС (ГЛП IIa типа по классификации Фредриксона), включая семейную гетерозиготную ГХС, комбинированную ГЛП (ГЛП IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемии и дислипидемии.

Эффективность питавастатина в профилактике АССЗ и их осложнений

К настоящему времени завершены крупные РКИ, доказавшие высокую эффективность оригинального питавастатина в первичной профилактике АССЗ на стадии субклинического атеросклероза и во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений на стадии манифестации заболевания [54].

Место питавастатина в первичной профилактике и лечении доклинического атеросклероза. В исследовании TOHO-LIP (TOHO Lipid Intervention Trial Using Pitavastatin, n=664; наблюдение 240 нед.) у пациентов с ГХС и высоким ССР достижение первичной конечной точки (ПКТ) — сердечно-сосудистой смерти, внезапной смерти, нефатального ИМ и инсульта, транзиторной ишемической атаки или хронической сердечной недостаточности (ХСН), требующей госпитализации, было ниже в группе питавастатина 2 мг, чем в группе аторвастатина 10 мг — 2,9% vs 8,1% (RR 0,366; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,170-0,787; p=0,01), также как и вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация из-за стабильной стенокардии) — 4,5% vs 12,9%, соответственно (p<0,001; RR 0,350; 0,189-0,645; p=0,001) [55].

Влияние оригинального питавастатина на уменьшение толщины комплекса интима-медиа на этапе доклинического каротидного атеросклероза было показано в исследовании PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) [56] и исследовании Nakagomi A, et al. [57], а на риск развития ишемических повреждения в период стентирования сонных артерий (из-за стеноза) и последующие 30 дней — в исследовании EPOCH-CAS Study (Effect of Pitavastatin On preventing isCHemic complications with CAS) [58]. Назначение питавастатина в дозе 4 мг/сут. в исследовании EPOCH-CAS за 4 нед. до стентирования кародидных артерий позволило снизить риск развития ишемических повреждений в пери- и послеоперационный периоды на 26% [58]. Сообщается о возможности стабилизировать нестабильную каротидную бляшку даже уже в течение месячного приема питавастатина в дозе 4 мг/сут. [59].

Влияние питавастатина на коронарный атеросклероз. Положительное влияние оригинального питавастатина на стабилизацию и регресс коронарной атеросклеротической бляшки с применением высокотехнологичных методов визуализации (внутрисосудистого ультразвукового исследования (ВСУЗИ), ВСУЗИ-изображение в оттенках серого (Grayscale), интегрированный ВСУЗИ с обратным рассеянием (в режиме Backscatter), ВСУЗИ с "виртуальной гистологией", ангиоскопии или оптической когерентной томографии) доказано у пациентов со стабильной коронарной болезнью сердца, ОКС/ИМ в исследованиях TOGETHAR [60], TRUTH [61], OPTIMAL [62], YOKOHAMA-ACS [63], ESCORT [64], JAPAN-ACS [65], Extended JAPAN-ACS [46] и других [66, 67]. Так, в РКИ JAPAN-ACS у 307 пациентов с ОКС после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) посредством ВСУЗИ было показано (через 8-12 мес. у 252 больных) уменьшение среднего объема атеромы в коронарных артериях после терапии питавастатином в дозе 4 мг на 16,9±13,9% (vs -18,1±14,2% на терапии 20 мг аторвастатина) [65]. Оригинальный питавастатин в дозе 4 мг благоприятно влияет на морфологию атеромы, увеличивая фиброзную составляющую и толщину покрышки атеросклеротической бляшки и уменьшая некротическое ядро (липидное содержимое), что приводит к уменьшению объема бляшки, ее стабилизации и обратному ремоделированию сосудистой стенки [61, 62].

Место питавастатина во вторичной профилактике. Доказательства высокой эффективности оригинального питавастатина во вторичной профилактике были получены в крупных РКИ у пациентов со стабильной ИБС, перенесших ИМ/ОКС и/или ЧКВ, в т.ч. у коморбидных пациентов (АГ, СД, курящих, хронической болезнью почек (ХБП) и другими заболеваниями) — REAL-CAD [68], CIRCLE [69], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71]; у пациентов с ХСН ишемического генеза и дилатационной кардиомиопатией — исследование PEARL [72].

В одном из самых крупномасштабных многоцентровых проспективных РКИ REAL-CAD при стабильной ИБС (n=13054; наблюдение 3,9 лет) определены клинические преимущества оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) в дополнительном снижении RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта, или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 19% (95% ДИ: 0,69-0,95; p=0,01); вторичной конечной точки (ПКТ + коронарная реваскуляризация) — на 17% (0,73-0,93; p=0,002); ИМ — на 43% (0,38-0,83; p=0,004), всех коронарных реваскуляризаций — на 14% (0,76-0,96, p=0,008) и смерти от всех причин — на 19% (0,68-0,98; p=0,03) [68].

В исследовании CIRCLE (наблюдение 8 лет) у 743 больных (из них 2/3 пациентов со стабильной ИБС), перенесших ЧКВ, ПКТ (внезапная сердечная смерть, нефатальные ИМ или инсульт, смерть из-за ХСН, реваскуляризация миокарда) встречалась достоверно реже при приеме питавастатина — 8,3% (RR 0,49; 95% ДИ: 0,36-0,63), чем в группе правастатина — 27,2% (RR 0,79; 0,65-0,95) или аторвастатина — 19,3% (RR 0,73; 0,59-0,89) [69]. Обращает на себя внимание низкая вероятность необходимости повторного ЧКВ из-за *de novo* поражений коронарной артерии в группе питавастатина (4,4% vs 9,9% в группе аторвастатина и 12,6% в группе правастатина, p=0,003).

Низкую частоту развития сердечно-сосудистых осложнений на годичной терапии питавастатином в дозе 2 мг у пациентов, перенесших ИМ, подтверждает исследование LAMIS (n=1039): все серьезные сердечно-сосудистые события развились у 7,3% пациентов, из них все случаи смерти составили 3,5%, сердечно-сосудистая смерть — 2,1%, повторный ИМ — 1,6%, а реваскуляризация потребовалась 4,7% [70].

В крупном РКИ HIJ-PROPER были подтверждены профилактические возможности оригинального питавастатина в комбинации с эзетимибом vs монотерапии питавастатином у 1734 больных с ОКС и дислипидемией (наблюдение 36 мес.) [71]. ПКТ (любая смерть, основные сердечно-сосудистые события или нефатальный инсульт) у пациентов с повышенной абсорбцией ХС в кишечнике (с исходно высоким уровнем ситостерола — ⩾ 2,2 мг/мл) снижалась на 29% (95% ДИ: 0,56-0,91; p=0,010), у пациентов без АГ — на 35% (0,48-0,88; p=0,017) и у пациентов с исходным уровнем ХС ЛНП ⩾3,4 ммоль/л — на 28% (0,56-0,91; p=0,007); в общей группе RR госпитализации из-за ХСН был меньше на 53% (0,27-0,81; p=0,006) [71, 73].

В РКИ PEARL у пациентов с ХСН и фракцией выброса левого желудочка в пределах ⩾30% — ⩽45% при лечении оригинальным питавастатином (в дозе 2 мг) относительно группы контроля наблюдалось снижение RR развития ПКТ (кардиальной смерти и госпитализации из-за ухудшения ХСН) на 42,5% (95% ДИ: 0,308-0,896; p=0,018), госпитализации из-за ХСН — на 40,8% (0,282-0,915; p=0,024) и смерти от всех причин на -38,5% (0,238-0,989; p=0,046) [72].

Таким образом, оригинальный питавастатин является одним из наиболее эффективных и хорошо изученных современных статинов, рекомендуемых к применению для снижения риска развития АССЗ, их осложнений и замедления прогрессирования атеросклероза, в т.ч. в каротидных, коронарных и феморальных артериях.

Безопасность и переносимость питавастатина

Оригинальный питавастатин обладает оптимальным соотношением клинического эффекта с хоро-

шим профилем переносимости и безопасности, что подтверждается многочисленными РКИ и постмаркетинговыми наблюдательными исследованиями.

Частота всех НЯ при длительном приеме питавастатина в дозе 1-4 мг в исследованиях (LIVES [74], LIVES Extension [45], PEARL [72], PEACE [56], REAL-CAD [68], HIJ-PROPER [71], COMPACT-CAD [38]) варьировала от 4,6% до 10,4%; в исследовании JAPAN-ACS — 15,6% (в группе аторвастатина — 15,4%) [65], а в исследовании TOHO-LIP — 16,3% (в группе аторвастатина — 21,3%) [55]. При этом количество пациентов, досрочно прекративших прием питавастатина из-за НЯ, было меньше общего количества НЯ. Например, в исследовании LIVES — 7,4% (меньше на 3%) [33], в HIJ-PROPER — 8,5% (меньше на 1,9%) [71], в JAPAN-ACS — 2,7% (меньше на 12,9%) vs 4,7% в группе аторвастатина [65], в TOHO-LIP — 1,9% (меньше на 14,4%) vs 2,3% в группе аторвастатина [55]. Приверженность терапии питавастатином в исследованиях оставалась высокой и при длительном приеме, например, в исследовании JAPAN-ACS — 80,3% (vs 73,8% в группе аторвастатина) [65], а в Российской программе "ЛИДЕР" — 99,2% [52].

Пострегистрационное наблюдательное исследование LIVES на протяжении 2 лет не выявило увеличения частоты НЯ при приеме питавастатина в составе сопутствующей терапии: 10,3% на фоне приема антиагрегантов и 10,4% при их отсутствии (p=0,913); 10,0% на гипогликемических препаратах и 10,5% без них (p=0,387); 10,5% на антигипертензивных препаратах и 10,3% без них (p=0,591); 8,4% в комбинации с другими гиполипидемическими препаратами (фибраты, холестирамин, никотиновая кислота) и 10,5% без них (p=0,013) [74].

Доказана хорошая переносимость оригинального питавастатина в дозе 1-4 мг в особых группах пациентов: НЯ одинаково редко развивались у мужчин (10,9%), женщин (10,1%), пациентов старше 65 лет (10,8%), с коморбидными состояниями (11,0%), АГ (10,8%), СД (11,2%), заболеваниями печени (13,5%) и почек (13,6%), но несколько чаще у пациентов с лекарственной аллергией в анамнезе (20,4% vs 10,3% без нее, p<0,001). Дополнительным доказательством безопасности питавастатина также является одобренное регуляторными органами стран, где зарегистрирован препарат, показание к применению питавастатина у детей и подростков с ГЛП [75, 76].

Безопасность питавастатина в отношении мышечной системы. До 60% статин-ассоциированных мышечных симптомов (САМС) развивается при применении статинов, метаболизирующихся в печени через систему цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4) [77, 78]. Вероятность появления САМС увеличивается на фоне приема высоко липофильных статинов в отличие от гидрофильных статинов и статинов с низкой степенью липофильности (питавастатин), менее активно пенетрирующих в скелетные мышцы [79, 80]. Сопутствующий прием ингибиторов CYP450 повышает вероятность появления САМС в 1,42 раза и отказа от приема статинов из-за мышечной боли в 1,28 раз, а совместное применение препаратов, ингибирующих OATP1B1 или Р-гликопротеина, в 1,12 раз и 1,8 раз, соответственно [80]. Как известно, CYP-опосредованный метаболизм не играет роли в элиминации питавастатина, а его транспорт происходит без участия Р-гликопротеина и с меньшим влиянием на концентрацию транспортера OATP1B1. В исследованиях *in vitro* показано, что к миотоксичности любого статина в большей степени приводит не исходная (кислая) форма статина, а его активный метаболит (лактонная форма, отличающаяся более высокой липофильностью) [80]. В отличие от других статинов основной метаболит питавастатина — неактивный лактон минимально метаболизируется цитохромом CYP2D6 [81, 82]. В исследовании LIVES частота развития САМС при приеме питавастатина в дозе 1-4 мг была низкой — 3,85%; она достоверно не увеличивалась при совместном приеме сопутствующих препаратов — ингибиторов изоферментов CYP [74]. Так, при одновременном приеме питавастатина и ингибиторов CYP3A4, частота САМС составляла 4,4% (vs 4,1% без них, p=0,78), ингибиторов CYP2C19 — 4,6% (vs 4,1% без них, p=0,56), ингибиторов CYP2C9 — 3,1% (vs 4,1% без них, p=0,44), ингибиторов CYP2D6 — 2,5% (vs 4,1% без них, p=0,16) и ингибиторов CYP1A2 — 3,4% (vs 4,1% без них, p=0,45).

В ретроспективном анализе, включавшим 473343 пациента, частота рабдомиолиза, требующего госпитализации, варьировала от 0,02% до 0,03% в группах симвастатина, аторвастатина, флувастатина и розувастатина [83]. В клинических исследованиях с питавастатином сообщалось всего о двух случаях рабдомиолиза в исследованиях LIVES — 0,01% (из n=19925) [74] и LIVES Extension — 0,015% (из n=6582) [45], в исследовании REAL-CAD — всего о трех случаях: 1 случай в группе питавастатина 1 мг и 2 случая в группе 4 мг (0,02% из n=13054) [68].

Мышечные симптомы с нормальным или повышенным уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в регистрах и наблюдательных исследованиях с известными статинами встречаются от 7% до 29%. В долгосрочных исследованиях питавастатина в дозах 1-4 мг в первичной и вторичной профилактике ССЗ (LIVES [74], LIVES Extension [45], TOHO-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], LAMIS [70]) миалгия выявлялась с частотой 0,29-1,39%, а в исследованиях TOGETHAR [60] и JAPAN-ACS [65] мышечных симптомов зарегистрировано не было. Миопатия средней степени тяжести с повышением КФК ⩾10 раз верхней границы нормы (ВГН) при применении питавастатина фиксировались только у 0,3% пациентов; развитие миопатии тяжелой степени с КФК ⩾50 раз ВГН — у 0,03%

пациентов[1] [74]; в исследовании HIJ-PROPER миопатия с КФК ⩾10 раз ВГН встречалась у 0,93% пациентов (vs 0,93% в группе комбинированной терапии питавастатина с эзетимибом) [71]. Частота повышения КФК >3 раз ВГН в долгосрочных исследованиях с питавастатином варьировала от 1,04% до 5,4% [45, 56, 65, 72, 74], а повышения КФК >5 раз ВГН — в пределах от 0,06% до 0,96% [45, 55, 68, 71].

Таким образом, известные риски НЯ со стороны мышечной ткани (САМС) возможны на фоне приема всех современных статинов. Результаты приведенных и других крупных долгосрочных исследований с оригинальным питавастатином показали намного более низкую частоту развития САМС при его применении в сравнении с другими статинами.

Безопасность питавастатина в отношении печени. Повышение печеночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) выше 3 ВГН является общеизвестным НЯ статинотерапии и рассматривается как класс-эффект. Сообщается о наличии прямой связи между дозой статина и частотой повышения печеночных трансаминаз: RR для высоких доз статинов по сравнению с низкими составляет 4,48 (95% ДИ: 3,27-6,16; p<0,001) [84].

Повышение активности АЛТ и/или АСТ ⩾3 ВГН в крупных долгосрочных исследованиях питавастатина (LIVES [74], TOHO-LIP [55], REAL-CAD [68], PEARL [72], PEACE [56], LAMIS [70], HIJ-PROPER [71], TOGETHAR [60]) встречалось у пациентов в пределах от 0,36% до 2,9%, в исследовании JAPAN-ACS — 7,5% [65]; нарушения со стороны желчных путей и желудочно-кишечного тракта в разных исследованиях фиксировались от 0% до 1,28% [68, 71, 72, 74].

Имеются данные об эффективности и безопасности применения оригинального питавастатина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом. У таких пациентов на терапии питавастатином наблюдалось снижение активности печеночных ферментов (АЛТ, гамма-глутамилтранспептидазы) и уменьшение степени выраженности стеатоза и активности заболевания по шкале NAS без прогрессирования фиброза, воспаления и дистрофии (по данным гистологии) [85, 86].

Таким образом, можно отметить минимальное количество НЯ со стороны печени на терапии оригинальным питавастатином в абсолютных значениях.

Безопасность питавастатина в отношении почек. Согласно современным рекомендациям, пациенты с ХБП 3-5 стадии имеют высокий или очень высокий риск развития АССЗ, поэтому снижение уровня ХС ЛНП — важная цель терапии при ХБП [5]. Результаты многочисленных исследований показали пользу от приема статинов с целью снижения риска АССЗ на ранней стадии ХБП, в то время как данные об эффективности статинов при терминальной стадии хронической почечной недостаточности противоречивы. По мере снижения СКФ дозы всех статинов рекомендуется корректировать в связи с возможным развитием НЯ, которые нередко являются дозозависимыми и обусловлены повышением концентрации статина в плазме крови. Однако прием статинов не является причиной развития острой и хронической почечной недостаточности, за исключением случаев развития рабдомиолиза. В рутинной практике почечная недостаточность у пациентов, получающих статины, выявляется очень редко: 0,3-0,6 случая на 1 млн назначений [87].

В ретроспективном анализе, включившем 473343 пациента, частота серьезных нарушений функции почек на фоне приема питавастатина была 0,08% vs 0,27-0,55% при применении других статинов (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин) [33, 83]. На основании ряда исследований (LIVES, PRINCIPLE-II и других, где отслеживалась динамика почечных параметров) доказано, что питавастатин может даже улучшать функцию почек [88-90]. Так, субанализ исследования LIVES у пациентов с исходной СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 показал увеличение СКФ (от 2,4 мл/мин/1,73 м^2 через 12 нед. до 5,6 мл/мин/1,73 м^2 через 104 нед.) на терапии питавастатином (>98% принимали дозу 1-2 мг) [88].

В РКИ PRINCIPLE-II у пациентов с ХБП (СКФ ⩽60 мл/мин/1,73 м^2), принимавших питавастатин в дозе 4 мг перед ЧКВ, сохранялась функциональная активность почек [89]. В рамках РКИ REAL-CAD прием питавастатина в дозе 4 мг (vs 1 мг) за 3,9 лет наблюдения у пациентов со стабильной ИБС более эффективно снижал RR сердечно-сосудистых событий на 27% (95% ДИ: 0,58-0,91; p=0,006) при СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2, чем при сниженной СКФ (<60 мл/мин/1,73 м^2) [90]. При этом в исследовании REAL-CAD на терапии питавастатином (дозах 1 мг и 4 мг) отмечается низкая встречаемость мышечных симптомов при разной степени почечной дисфункции: при СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2 и СКФ ⩾45 — <60 мл/мин/1,73 м^2 — по 1,3%, при СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2 — 1,8%; повышение КФК ⩾5 ВГН — 0,66%, 0,82% и 0,69%, соответственно. Два случая рабдомиолиза (0,026%) фиксировались только при СКФ ⩾60 мл/мин/1,73 м^2, но не при сниженной почечной функции (СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2).

Таким образом, оригинальный питавастатин — один из наиболее безопасных статинов для назначения пациентам с нарушенной функцией почек из-за отсутствия негативного влияния на почки вследствие особенностей

[1] Summary of Product Characteristics of Livazo 1mg, 2mg & 4mg film-coated tablets. UK/H/1555/01, 2 & 3/DC. Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd. Date of revision of the text: 17/9/2018. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Available from URLs: http://www.kowapharmaceuticals.eu/assets/dl/Livazo1mg2mg4mgSmPC17-9-18.pdf.

фармакодинамики (через почки выводится лишь <5% принятого препарата), ренопротективного эффекта и низкого риска лекарственных взаимодействий, что снижает риск развития "почечных" НЯ.

Питавастатин и риск развития СД. Накопленные факты свидетельствуют о целесообразности назначения оригинального питавастатина пациентам с высоким риском развития СД из-за его нейтрального эффекта в отношении развития нарушений углеводного обмена, либо даже снижения риска его развития [91-95]. Данные исследований (RELIPID [92], CAPITAIN [96], PREVAIL-US [96], PAPAGO-T [97], PREMIUM [98] и других [91, 93, 95, 99]) и проведенных на сегодняшний день метаанализов показали преимущество назначения питавастатина для сохранения нормальных показателей гликемии или возможного снижения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулинорезистентности, в т.ч. у лиц с преддиабетом и метаболическим синдромом, относительно других статинов.

В РКИ J-PERDICT длительная терапия питавастатином у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе (n=1240) снижала RR развития СД на 18% (p=0,042) [95]. Отсутствие или меньшее влияние питавастатина на риск развития новых случаев СД было показано в ряде исследований (с максимальным сроком наблюдения до 19 лет) и метаанализах, сравнивающих диабетогенный эффект питавастатина с другими статинами [91, 93, 100-103]. Сетевой метаанализ 27 исследований (n=163039, из них 141863 без СД) подтвердил нейтральное влияние питавастатина на риск развития СД (RR 0,74; 95% ДИ: 0,31-1,77) в отличие от аторвастатина (RR 1,34; 1,14-1,57), розувастатина (RR 1,17; 1,02-1,35) и симвастатина (RR 1,13; 0,99-1,29) [101]. В другом метаанализе (база данных 10 лечебных учреждений Кореи, 14605368 пациентов без СД и с уровнем HbA_{1c} <5,7%; прием статинов более года) терапия питавастатином (2-4 мг) ассоциировалась с меньшим риском развития СД — на 31% (95% ДИ: 0,54-0,88) относительно терапии аторвастатином (10-80 мг), на 26% (0,55-0,99) относительно терапии розувастатином (5-20 мг) и даже на 22% (0,62-0,98) относительно умеренных доз аторвастатина (10-20 мг) и розувастатина (5-10 мг) [91]. При этом диабетогенный риск (RR 1,08; 0,90-1,29) аторвастатина и розувастатина был сопоставимым.

Прием питавастатина в дозе 2-4 мг был связан с низкой заболеваемостью СД у пациентов очень высокого ССР, перенесших острый ИМ (n=2483), по сравнению с терапией аторвастатином (10-20 мг) и розувастатином (5-10 мг), соответственно, 3,0% vs 8,4% vs 10,4% (Log-rank p=0,001) при 3-летнем наблюдении (Корейское многоцентровое проспективное исследование в рамках регистра KAMIR — Korea Acute Myocardial Infarction Registry) [102]. При сравнении с терапией питавастатином риск развития СД увеличивался при применении аторвастатина в 2,6 раза (95% ДИ: 1,163-5,879; p=0,0201) и розувастатина в 3,9 раза (1,756-8,689, p=0,0008). Вероятность развития СД в течение 4 лет применения питавастатина оставалась низкой у пациентов с ИБС, АГ, хронической болезнью легких по сравнению с негативным влиянием на риск развития СД 2 типа розувастатина [103].

Доказательства низкого диабетогенного эффекта питавастатина при длительном применении в максимальной дозе (4 мг/сут.) у больных, в т.ч. с метаболическим синдромом, ожирением, нарушенной толерантностью к глюкозе, подтверждены в исследованиях REAL-CAD, LAMIS-II, CAPITAIN, PREVAIL-US, SIPHON и во многих других [68, 96, 99, 104, 105]. Механизм протективного влияния питавастатина на углеводный обмен продолжает изучаться. Получены убедительные данные, что питавастатин повышает концентрацию адипонектина, позитивно влияющего на энергетический обмен, подавляющего факторы воспаления в жировой ткани, увеличивающего чувствительность мышц и печени к инсулину и жизнеспособность β-клеток поджелудочной железы; увеличивает содержание ХС ЛВП и апоА1, опосредующих удаление ХС из β-клеток поджелудочной железы и тем самым улучшающих секрецию инсулина [106-109]. Установлено, что высокая концентрация адипонектина связана с низким риском развития СД (данные метаанализа 13 исследований) [110], а низкий уровень апоА1 — с повышенным риском развития новых случаев СД (данные 4-летнего исследования) [111].

Таким образом, имеющиеся к настоящему времени доказательства свидетельствуют о нейтральном риске развития СД при применении оригинального питавастатина в дозах 1-4 мг и отсутствии негативного влияния питавастатина на гликемический профиль у пациентов с преддиабетом и подтвержденным СД.

Это дает основание рекомендовать более широкое применение оригинального питавастатина у больных с метаболическим синдромом, нарушенной толерантностью к глюкозе и СД для лечения атерогенной ГЛП, профилактики АССЗ и замедления прогрессирования атеросклероза. При этом не исключается важность регулярного контроля параметров углеводного обмена (глюкозы, HbA_{1c}) у пациентов высокого риска развития СД (с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью, ожирением, преддиабетом) и/или у пожилых, особенно получающих высокие дозы любых статинов.

Безопасность питавастатина в отношении психической сферы и когнитивной функции. В исследованиях, где оценивали психологическое здоровье и когнитивные функции при приеме оригинального питавастатина не получены данные об их нарушениях. Например, в исследовании РКИ REAL-CAD психологические нарушения встречались у 0,04% паци-

ентов [68], в исследовании LIVES — у 0,07%, из них депрессия — у 0,01% [74], в исследовании JAPAN-ACS депрессия отмечалась у 0,7% пациентов с ОКС [65]. Нарушения полностью регрессировали после прекращения лечения.

Применение питавастатина в особых группах пациентов

Пациенты с СД. В РКИ у пациентов с СД показано позитивное влияние оригинального питавастатина на весь липидный спектр плазмы крови и показатели оксидативного стресса, уменьшение маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, фактор некроза опухоли-альфа), а также на регресс атеромы в коронарных, каротидных (исследование JAPAN-ACS, субанализ) и бедренных артериях (исследование Zhou X, et al.) [57, 112-117]. Так, через 2 года терапии питавастатином в дозе 2 мг объем атеросклеротической бляшки в бедренных артериях больных СД 2 типа уменьшился на 17,79%, а в группе аторвастатина — на 14,34% [117].

В РКИ REAL-CAD у пациентов со стабильной ИБС и СД (наблюдение 3,9 лет) терапия питавастатином в дозе 4 мг (vs 1 мг) приводила к дополнительному снижению RR развития комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смерти, нефатального ИМ, нефатального ишемического инсульта, или нестабильной стенокардии, требующей срочной госпитализации) на 25% [68].

У пациентов с СД терапия питавастатином (1-4 мг) позитивно влияла на гипергликемию: уровень HbA_{1c} снижался в исследовании LIVES в течение 2 лет (на -0,28%, p<0,001), в исследовании LIVES Extension в течение 5 лет (на -0,4%, p<0,001) [45, 118]. Результаты РКИ SCEAD у пациентов с СД 2 типа и ГЛП подтверждают не только отсутствие негативного влияния питавастатина на показатели углеводного обмена, но и показывают снижение уровня глюкозы плазмы крови (-19,0 мг/дл, p<0,001) и HbA_{1c} (-0,75%, p=0,01) при сравнении с терапией другими статинами (аторвастатином, розувастатином) [119]. Доказательства преимущества питавастатина в сохранении нормальных показателей углеводного обмена у пациентов с СД, в т.ч. находящихся на гипогликемической терапии, получены и в других исследованиях [29, 112, 120].

Таким образом, показана эффективность назначения оригинального питавастатина пациентам с СД на длительный срок с целью коррекции атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ, а также его безопасность в отношении показателей углеводного обмена в долгосрочной перспективе.

ВИЧ-инфицированные пациенты. Применять статины у лиц с вирусом иммунного дефицита человека (ВИЧ) следует осторожно из-за риска лекарственных взаимодействий с антиретровирусными препаратами. Питавастатин, в отличие от других статинов, не взаимодействует с антиретровирусными препаратами и не требует коррекции дозы. Питавастатин — один из немногих статинов с изученной эффективностью и переносимостью у пациентов с ВИЧ в крупных РКИ. INTREPID (n=252, наблюдение 52 нед.) — РКИ, показавшее эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг в коррекции атерогенной ГЛП у пациентов с контролируемым ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии: выраженное снижение (vs правастатин в дозе 40 мг) уровня ХС ЛНП на 29,7% (vs 20,5%), ХС не-ЛВП на 26,1% (vs 19%) и апоВ на 25,4% (vs 19,4%) [121]. В этом же исследовании показана безопасность питавастатина с низкой частотой развития НЯ (у 13% пациентов vs 10% в группе правастатин) и мышечных симптомов (у 4,8% vs 7,1%) с редкой отменой препарата (у 5% vs 4%) и нейтральным влиянием на параметры метаболизма глюкозы. Повышенная вирусная нагрузка встречалась в группе питавастатина у 1,6% пациентов (vs 2,4% в группе правастатина), а вирусологическая недостаточность — у 3% (vs 5%).

Другое крупномасштабное РКИ REPRIEVE показало высокую эффективность оригинального питавастатина в дозе 4 мг (vs плацебо) в первичной профилактике ССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов (n=7769, средний возраст 50 лет) с низким/умеренным ССР (⩽15% согласно рекомендациям American College of Cardiology/American Heart Association; средний ССР 4,5%) на стабильной антиретровирусной терапии: через 5,1 лет терапии развитие комбинированной ПКТ (сердечно-сосудистой смертности, ИМ, госпитализации из-за нестабильной стенокардии, инсульта, транзиторной ишемической атаки, ишемии нижних конечностей, реваскуляризации миокарда или смерти по неустановленной причине) было ниже на 35% (95% ДИ: 0,48-0,90; p=0,002), вторичной конечной точки (ПКТ + смерти от всех причин) — на 21% (95% ДИ: 0,65-0,96), ишемии миокарда или ИМ — на 44% (95% ДИ: 0,34-0,90) [122, 123]. Заметный эффект питавастатина в снижении RR развития ПКТ наблюдался у некурящих (-48%), при отсутствии АГ (-53%) и на фоне длительного (⩾10 лет) приема антиретровирусной терапии (-41%). У ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на терапии питавастатином, редко развивались мышечные симптомы: миалгия и мышечная слабость — у 2,3% (vs 1,4% на плацебо), миопатия с повышением КФК >10 раз ВГН — у 0,08% (vs 0,03%) и рабдомиолиз у 3 пациентов (0,08%) против 4 (0,10%) пациентов в группе плацебо. Мышечные симптомы явились причиной отмены питавастатина только у 1,1% (vs 0,5% в группе плацебо). В целом нефатальные серьезные НЯ на терапии питавастатином фиксировались у 17,9% (vs 17,9% на плацебо), повышение АЛТ >5 раз ВГН — у 0,28% (vs 0,21%) и СД — у 5,3% (vs 4,9%).

Анализ данных коронарной компьютерной томографии-ангиографии в рамках РКИ REPRIEVE (Mechanistic Substudy) у 611 пациентов (из 804 включенных) через 2 года терапии питавастатином показал уменьшение объема некальцифицированных бляшек на -4,3 мм^3 (-7%; p=0,04), снижение риска прогрессирования некальцифицированных бляшек на 33% (p=0,003), а в группе пациентов с исходной коронарной атеромой на -8,8 мм^3 (12%) и -27%, соответственно [124]. Важно отметить, что терапия питавастатином приводила не только к снижению уровня ХС ЛНП (28,6%), ХС не-ЛВП (на 35%), но и к уменьшению количества окисленных ЛНП (на 29%) и липопротеин-ассоциированной фосфолипазы (7%).

Таким образом, оригинальный питавастатин следует рассматривать в качестве препарата выбора для лечения атерогенной ГЛП и профилактики АССЗ у ВИЧ-инфицированных пациентов, в т.ч., находящихся на ретровирусной терапии.

Заключение

Позитивное влияние оригинального питавастатина (Ливазо) в дозах 2 и 4 мг на все параметры липидного спектра плазмы крови с уникальным эффектом в виде повышения низкого уровня ХС ЛВП, доказанная антиатеросклеротическая активность и клиническая эффективность в первичной и вторичной профилактике АССЗ, широкий спектр положительных плейотропных эффектов, усиливающих антиатерогенное действие, низкий риск лекарственных взаимодействий, высокая безопасность и хорошая переносимость, дают основание рассматривать **оригинальный питавастатин как препарат выбора для широкого круга пациентов:**

- **с атерогенной ГЛП и любым ССР,**
- **с целью первичной и вторичной профилактики АССЗ при ОКС, ИМ, ИБС, после ЧКВ, инсульта или транзиторной ишемической атаки, атеросклерозе коронарных, сонных и бедренных артерий,**

в т.ч. у пациентов:

— нуждающихся в сопутствующей терапии и принимающих кардиологические препараты и препараты других групп, которые метаболизируются через систему Р450 3А4 (CYP3A4);

— коморбидных;

— пожилого возраста, хрупких;

— с высоким риском развития СД (нарушенной толерантностью к глюкозе, метаболическим синдромом, ожирением) и диагностированным СД;

— с ХБП и/или альбуминурией (включая умеренную почечную недостаточность);

— с неалкогольной жировой болезнью печени и другими хроническими заболеваниями печени (в стадии их компенсации);

— с низким уровнем ХС ЛВП;

— с гипертриглицеридемией;

— с повышенным риском развития НЯ при применении статинов или НЯ на терапии статинами в анамнезе;

— ВИЧ-инфицированных.

Разработка наиболее оптимальных и рациональных подходов к назначению статинов имеет большое значение для снижения заболеваемости и смертности от АССЗ в РФ. Своевременное и правильное применение в рутинной клинической практике хорошо изученных, эффективных и безопасных статинов, таких как оригинальный питавастатин (препарат Ливазо; Recordati Irland Ltd, Ирландия), позволит значительно снизить распространенность ССЗ и смертность, увеличить продолжительность и качество жизни россиян, уменьшить нагрузку на систему здравоохранения и финансовые затраты государства на оказание медицинской помощи, уход и реабилитацию пациентов с ССЗ.

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

Литература/References

1. Drapkina OM, Imaeva AE, Kutsenko VA, et al. Dyslipidemia in the Russian Federation: population data, associations with risk factors. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(8S):3791. (In Russ.) Драпкина О.М., Имаева А.Э., Куценко В.А. и др. Дислипидемии в Российской Федерации: популяционные данные, ассоциации с факторами риска. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(8S):3791. doi:10.15829/1728-8800-2023-3791. EDN DGYJLA.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020;41(24):2313-30. doi:10.1093/eurheartj/ehz962.
3. Erina AM, Usoltsev DA, Boyarinova MA, et al. Appointment of lipid-lowering therapy in the Russian population: comparison of SCORE and SCORE2 (according to the ESSE-RF study). Russian Journal of Cardiology. 2022;27(5):5006. (In Russ.) Ерина А.М., Усольцев Д.А., Бояринова М.А. и др. Потребность в назначении гиполипидемической терапии в российской популяции: сравнение шкал SCORE и SCORE2 (по данным исследования ЭССЕ-РФ). Российский кардиологический журнал. 2022;27(5):5006. doi:10.15829/1560-4071-2022-5006. EDN HBBGKQ.
4. Alieva AS, Usova EI, Zvartau NE, Shlyakhto EV. Implementation study to introduce clinical guidelines on lipid metabolism disorders into routine practice: results of the first stage. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(1):5724. (In Russ.) Алиева А.С., Усова Е.И., Звартау Н.Э., Шляхто Е.В. Результаты первого этапа имплементационного исследования по внедрению клинических рекомендаций по нарушениям липидного обмена в рутинную практику. Российский кардиологический журнал. 2024;29(1):5724. doi:10.15829/1560-4071-2024-5724. EDN ADVLHL.
5. Ezhov MV, Kukharchuk VV, Sergienko IV, et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. doi:10.15829/1560-4071-2023-5471. EDN YVZOWJ.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020. 41(1):111-88. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Eur Heart J. 2021.42(34):3227-337. doi:10.1093/eurheartj/ehab4847-9.
8. Yebyo HG, Aschmann HE, Kaufmann M, Puhan MA. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. Am Heart J. 2019;210:18-28. doi:10.1016/j.ahj.2018.12.007.

9. Singh BM, Lamichhane HK, Srivatsa SS, et al. Role of statins in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease and mortality in the population with mean cholesterol in the near-optimal to borderline high range: a systematic review and meta-analysis. Adv Prev Med. 2020;2020:6617905. doi:10.1155/2020/6617905.
10. Ma W, Pan Q, Pan D, et al. Efficacy and safety of lipid-lowering drugs of different intensity on clinical outcomes: a systematic review and network meta-analysis. Front Pharmacol. 2021;12:713007. doi:10.3389/fphar.2021.713007.
11. Banach M, Surma S. A look to the past — what has had the biggest impact on lipids in the last four decades? A personal perspective. Arch Med Sci. 2023;19(3):559-64. doi:10.5114/aoms/166256.
12. Banach M, Surma S, Toth PP. 2023: the year in cardiovascular disease—the year of new and prospective lipid lowering therapies. Can we render dyslipidemia a rare disease by 2024? Arch Med Sci. 2023;19(6):1602-15. doi:10.5114/aoms/174743.
13. Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. J Am Coll Cardiol. 2019;74(3):330-41. doi:10.1016/j.jacc.2019.03.529.
14. Wang N, Woodward M, Huffman MD, Rodgers A. Compounding Benefits of Cholesterol-Lowering Therapy for the Reduction of Major Cardiovascular Events: Systematic Review and Meta-Analysis. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2022;15(6):e008552. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.008552.
15. Bubnova MG, Ezhov MV, Aronov DM. Statins adherence and associated muscle symptoms in older coronary heart disease patients. Aging Pathobiology and Therapeutics. 2023;5(4):140-6. doi:10.31491/APT.2023.12.125.
16. Catapano AL. Pitavastatin: a different pharmacological profile. Clinical Lipidology. 2012; 7(3 Suppl.1):3-9. doi:10.2217/clp.12.21.
17. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease. Circulation. 2016;134(21):e468-e495. doi:10.1161/CIR.0000000000000456.
18. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014;88:3-11. doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002.
19. Warrington S, Nagakawa S, Hounslow N. Comparison of the pharmacokinetics of Pitavastatin by formulation and ethnic group. Clin Drug Investig. 2011;31(10):735-43. doi:10.2165/11592480-000000000-00000.
20. Kastelein JJ, Braamskamp M. Pitavastatin: an overview of the LIVES study. Clin Lipidol. 2012;7(supp1):25-31. doi:10.2217/CLP.12.24.
21. Pelliccia F, Rosano G, Marazzi G, et al. Pharmacodynamic comparison of pitavastatin versus atorvastatin on platelet reactivity in patients with coronary artery disease treated with dual antiplatelet therapy. Circ J. 2014;78(3):679-84. doi:10.1253/circj.cj-13-1216.
22. Morgan RE, Campbell SE, Suehira K, et al. Effects of Steady-State Lopinavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Pitavastatin in Healthy Adult Volunteers. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012;60(2):158-64. doi:10.1097/QAI.0b013e318251addb.
23. Duggan ST. Pitavastatin A Review of its Use in the Management of Hypercholesterolaemia or Mixed Dyslipidaemia. Drugs. 2012;72(4):565-84. doi:10.2165/11207180-000000000-00000.
24. Morikawa S, Umetani M, Nakagawa S, et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. J Atheroscler.Thromb. 2000;7(3):138-44. doi:10.5551/jat1994.7.138.
25. Gotto AM, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010;8(8):1079-90. doi:10.1586/erc.10.82.
26. Ose L, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparison of pitavastatin with simvastatin in primary hypercholesterolaemia or combined dyslipidaemia. Curr Med Res Opin. 2009; 25(10):2755-64. doi:10/1185/03007990903290886.
27. Eriksson M, Budinski D, Hounslow N, et al. Comparative efficacy of pitavastatin and simvastatin in high-risk patients: a randomized controlled trial. Adv Ther. 2011;28(9): 811-23. doi:10.1007/s12325-011-0056-7.
28. Budinski D, Arneson V, Hounslow N, et al. Pitavastatin compared with atorvastatin in primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. Clin Lipidol. 2009;4(3):291-302. doi:10.2217/clp.09.20.
29. Gumprecht J, Gosho M, Budinski D, et al. Comparative long-term efficacy and tolerability of pitavastatin 4 mg and atorvastatin 20-40 mg in patients with type 2 diabetes mellitus and combined (mixed) dyslipidaemia. Diabetes Obes Metab. 2011;13(11):1047-55. doi:10.1111/j.1463-1326.2011.01477.x.
30. Saito Y. Treatment Options for Hypercholesterolemia and Combined Dyslipidemia: Focus on Pitavastatin Clinical Medicine Insights: Therapeutics. 2011;3(3):517-25. doi:10.4137/CMT.S6565.
31. Saku K, Zhang B, Noda K on behalf of the PATROL Trial Investigators. Randomized Head-to-Head Comparison of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin for Safety and Efficacy (Quantity and Quality of LDL). The PATROL Trial. Circ J. 2011;75(6):1493-505. doi:10.1253/circj.CJ-10-1281.
32. Yokote K, Bujo H, Hanaoka H, et al. Multicenter collaborative randomized parallel group comparative study of pitavastatin and atorvastatin in Japanese hypercholesterolemic patients: Collaborative study on hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIBA study). Atherosclerosis. 2008;201(2):345-52. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.008.
33. Teramoto T. Pitavastatin: clinical effects from the LIVES Study. Atheroscler Suppl. 2011;12(3):285-8. doi:10.1016/S1567-5688(11)70888-1.
34. Saito Y, Yamada N, Teramoto T, et al. Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Arzneimittelforschung. 2002;52(4):251-5. doi:10.1055/s-0031-1299888.
35. Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. Biochem & Biophys Res Comm. 2004;324(2):835-9. doi:10.1016/j.bbrc.2004.09.122.
36. Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, et al. High-density lipoprotein cholesterol andapolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. Int J Cardiol. 2010;141(3):320-2. doi:10.1016/j.ijcard.2008.11.130.
37. Teramoto T, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2009;16(5):654-61. doi:10.5551/jat.1719.
38. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol andadiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: The COMPACT-CAD study. J Cardiol. 2013;62(2):87-94. doi.10.1016/j.jjcc.2013.03.008.
39. Yamashita S, Tsubakio-Yamamoto K, Ohama T, et al. Molecular mechanisms of HDL-cholesterol elevation by statins and its effects on HDL functions. J. Atheroscler. Thromb. 2010;17(5):436-51. doi:10.5551/jat.5405.
40. Kobayashi M, Gouda K, Chisaki I, et al. Regulation mechanism of ABCA1 expression by statins in hepatocytes. Eur J Pharmacol. 2011;662(1-3):9-14. doi:10.1016/j.ejphar.2011.04.043.
41. Miyamoto-Sasaki M, Yasuda T, Monguchi T, et al. Pitavastatin increases HDL particles functionally preserved with cholesterol efflux capacity and antioxidative actions in dyslipidemic patients. J Atheroscler Thromb. 2013;20(9):708-16. doi:10.5551/jat.17210.
42. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA. 2007;297(5):499-508. doi:10.1001/jama.297.5.499.
43. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Importance of Assessing the Effect of Statins on the Function of High-Density Lipoproteins on Coronary Plaque. Cardiovascular & Haematological Disorders-Drug Targets. 2012;12(1):28-34. doi:10.2174/1871529128023156.
44. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. New England Journal of Medicine. 2011;364(2):127-35. doi:10.1056/NEJMoa1001689.
45. Teramoto T, Urashima M, Sfornano H, et al., LIVES Study Extension Group. A Large-Scale Survey on Cardio-Cerebrovascular Events During Pitavastatin (LIVALO Tablet) Therapy in Japanese Patients with Hypercholesterolernia — LiVALO Effectiveness and Safety Study Extension (LIVES Study Extension). Jpn Pharmacol Ther. 2011;39(9):789-803.
46. Miayauchi K, Daida H, Morimoto D, Hiro H, and Japan-ACS Investigators. Reverse vessel remodeling but not coronary plague regression could predict future cardiovascular events in ACS patients with intensive statin therapy — the extended JAPAN-ACS study. Circ J. 2012;76(4):825-32. doi:10.1253/circj.CJ-12-0135.
47. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. An evaluation of pitavastatin for the treatment of hypercholesterolemia. Expert Opin Pharmacother. 2019;20(1):103-13. doi:10.1080/14656566.2018.1544243.
48. Kronenberg F, Mora S. Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. Eur Heart J. 2022;43(39):3925-46. doi:10.1093/eurheartj/ehac361.
49. De Boer LM, Oorthuys AOJ, Wiegman A, et al. Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2022;29(5):779-92. doi:10.1093/eurjpc/zwab171.
50. Tsimikas S, Gordts PLSM, Nora C, et al. Statin therapy increases lipoprotein (a) levels. Eur Heart J. 2020;41(24):2275-84. doi:10.1093/eurheartj/ehz310.
51. Wang X, Li J, Ju J, et al. Effect of different types and dosages of statins on plasma lipoprotein(a) levels: A network meta-analysis. Pharmacological Research. 2021; 163:105275. doi:10.1016/j.phrs.2020.105275.
52. Ezhov MV, Sergienko IV, Alekseeva IA. Pitavastatin (Livazo) in the treatment of dyslipidemia in routine clinical practice in russia. Russian programme "LEADER". The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias. 2020;3(40):5-14. (In Russ.) Ежов М.В., Сергиенко И.В., Алексеева И.А. Питавастатин (Ливазо) в лечении дислипидемии в рутинной клинической практике. Российская программа "ЛИДЕР". Атеросклероз и дислипидемии. 2020;3(40):5-14. doi:10.34687/2219-8202.JAD.2020.03.0001.
53. Tsujita K, Yokote K, Ako J, et al. on behalf of the K-924 Clinical Study Group. Efficacy and Safety of Pitavastatin/Ezetimibe Fixed-Dose Combination vs. Pitavastatin: Phase III, Double-Blind, Randomized Controlled Trial. J Atheroscler Thromb. 2023;30(11):1580-600. doi:10.5551/jat.64006.
54. Fici F, Faikoglu G, Tarim BA, et al. Pitavastatin: Coronary Atherosclerotic Plaques Changes and Cardiovascular Prevention. High Blood Pressure Cardiovascular Prevention. 2022;29(2):137-44. doi:10.1007/s40292-021-00496-0.
55. Moroi M, Nagayama D, Hara F, et al. Outcome of pitavastatin versus atorvastatin therapy in patients with hypercholesterolemia at high risk for atherosclerotic cardiovascular disease. International J Cardiol. 2020;305:139-46. doi:10.1016/j.ijcard.2020.01.006.

56. Ikeda K, Takahashi T, Yamada H, et al. (for the PEACE Investigators). Effect of intensive statin therapy on regression of carotid intima-media thickness in patients with subclinical carotid atherosclerosis (a prospective, randomized trial: PEACE (Pitavastatin Evaluation of Atherosclerosis Regression by Intensive Cholesterol-lowering Therapy) study. Eur J Prevent Cardiol. 2012;20(6):1069-79. doi:10.1177/2047487312451539.
57. Nakagomi A, Shibui T, Kohashi K, et al. Differential effects of atorvastatin and pitavastatin on inflammation, insulin resistance, and carotid intima-media thickness in patients with dyslipidemia. J Atheroscler Thromb. 2015;22(11):1158-71. doi:10.5551/jat.29520.
58. Takayama K, Taki W, Toma N, et al. Effect of Pitavastatin on Preventing Ischemic Complications with Carotid Artery Stenting: A Multicenter Prospective Study — EPOCH-CAS Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2014;37(6):1436-43. doi:10.1007/s00270-013-0813-x.
59. Nakamura T, Obata JE, Kitta Y, et al. Rapid stabilization of vulnerable carotid plaque within 1 month of pitavastatin treatment in patients with acute coronary syndrome. J Cardiovasc Pharmacol. 2008;51(4):365-71. doi:10.1097/FJC.0b013e318165dcad.
60. Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angioscopy and intravascular ultrasound — the TOGETHAR trial. Circ J. 2010;74(9):1922-8. doi:10.1253/circj.cj-10-0038.
61. Nozue T, Yamamoto S, Tohyama S, et al. Comparison of the effects of pitavastatin versus pravastatin on coronary artery plaque phenotype assessed by tissue characterization using serial virtual histology intravascular ultrasound. Heart Vessels. 2015;30(1):36-44. doi:10.1007/s00380-013-0453-8.
62. Hattori K, Ozaki Y, Ismail TF, et al. Impact of Statin Therapy on Plaque Characteristics as Assessed by Serial OCT, Grayscale and Integrated Backscatter—IVUS. J Am Coll Cardiol Img. 2012;5(2):169-77. doi:10.1016/j.jcmg.2011.11.012.
63. Matsushita K, Hibi K, Komura N, et al. Effects of 4 statins on regression of coronary plaque in acute coronary syndrome. Circ J. 2016;8(7):1634-43. doi:10.1253/circj.CJ-15-1379.
64. Nishiguchi T, Kubo T, Tanimoto T, et al. Effect of early pitavastatin therapy on coronary fibrous-cap thickness assessed by optical coherence tomography in patients with acute coronary syndrome. The ESCORT study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(6):829-38. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.011.
65. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. for the JAPAN-ACS Investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). J Am Coll Cardiol. 2009;54(4):293-302. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.033.
66. Takashima H, Ozaki Y, Yasukawa T, et al. Impact of lipid-lowering therapy with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, on regression of coronary atherosclerotic plaque. Circ J. 2007;71(11):1678-84. doi:10.1253/circj.71.1678.
67. Toi T, Taguchi I, Yoneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque — comparison with atorvastatin. Circ J. 2009;73(8):1466-72. doi:10.1253/circj.CJ-08-1051.
68. Taguchi I, Iimuro S, Iwata H, et al. High dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. Circulation. 2018;137(19):1997-2009. doi:10.1161/circulationaha.117.032615.
69. Maruyama T, Takada M, Nishibori Y, et al. Comparison of preventive effect on cardiovascular events with different statins. The CIRCLE study. Circ J. 2011;75(8):1951-9. doi:10.1253/circj.CJ-10-1163.
70. Suh SY, Rha S-W, Ahn TH, et al. Long-term safety and efficacy of Pitavastatin in patients with acute myocardial infarction (from the Livalo Acute Myocardial Infarction Study [LAMIS]). Am J Cardiol. 2011;108(11):1530-5. doi:10.1016/j.amjcard.2011.07.009.
71. Hagiwara N, Kawala-Wayanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. Eur Heart J. 2017;38(29):2264-76. doi:10.1093/eurheartj/ehx162.
72. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. on behalf of the PEARL Study Investigators. Effects of Pitavastatin in Japanese Patients With Chronic Heart Failure. The Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). Circ J. 2013;77(4):917-25. doi:10.1253/circj.CJ-12-1062.
73. Im J, Kawada-Watanabe E, Yamaguchi J, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol predicts the benefit of adding ezetimibe on statin in statin-naïve acute coronary syndrome. Scientific Reports. 2021;11(1):7480. doi:10.1038/s41598-021-87098-x.
74. Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term, prospective post-marketing surveillance of pitavastatin (LIVALO tablet) — LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. Jpn Pharmacol Ther. 2008;36:709-31.
75. Harada-Shiba M, Arisaka O, Ohtake A, Okada T and Suganami H: Efficacy and Safety of Pitavastatin in Japanese Male Children with Familial Hypercholesterolemia. J Atheroscler Thromb. 2016;23(1):48-55. doi:10.5551/jat.28753.
76. Harada-Shiba M, Kastelein JJP, Hovingh GK, et al. Efficacy and Safety of Pitavastatin in Children and Adolescents with Familial Hypercholesterolemia in Japan and Europe. J Atheroscler Thromb. 2018;25(5):422-9. doi:10.5551/jat.42242.
77. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy — European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015;36(17):1012-22. doi:10.1093/eurheartj/ehv043.
78. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, et al. The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3Suppl.):S58-S71. doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004.
79. Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance — an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. Arch Med Sci. 2015;11(1):1-23. doi:10.5114/aoms.2015.49807.
80. Ito MK, Maki KC, Brinton EA, et al. Muscle symptoms in statin users, associations with cytochrome P450, and membrane transporter inhibitor use: A subanalysis of the USAGE study. J Clin Lipidol. 2014;8(1):69-76. doi:10.1016/j.jacl.2013.10.006.
81. Yee LL, Wright EA. Pitavastatin calcium: clinical review of a new antihyperlipidemic medication. Clin Ther. 2011;33(8):1023-42. doi:10.1016/j.clinthera.2011.07.011.
82. Corsini A, Ceska R. Drug-drug interactions with statins: will pitavastatin overcome the statins' Achilles' heel? Current Medical Research & Opinion. 2011;27(8):1551-62. doi:10.1185/03007995.2011.589433.
83. Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, et al. Statin safety: an assessment using an administrative claims database. Am J Cardiol. 2006;97(8A):61C-68C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.011.
84. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. Clin Ther. 2006;28(1):26-35. doi:10.1016/j.clinthera.2006.01.005.
85. Hyogo H, Ikegami T, Tokushige K, et al. Efficacy of pitavastatin for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis with dyslipidemia: An open-label, pilot study. Hepatol Res. 2011;41:1057-65. doi:10.1111/j.1872-034X.2011.00849.x.
86. Han KH, Rha SW, Kang HJ, et al. Evaluation of short-term safety and efficacy of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients with elevated serum alanine transaminase concentrations: PITCH study (PITavastatin versus atorvastatin to evaluate the effect on patients with hypercholesterolemia and mild to moderate hepatic damage). J Clin Lipidol. 2012;6(4):340-51. doi:10.1016/j.jacl.2012.01.009.
87. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, Kanumalla A. Statin safety: an appraisal from the Adverse Event Reporting System. Am. J. Cardiol. 2006;97(8A):32C-43C. doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.008.
88. Kimura K, Shimano H, Yokote K, et al. Effects of pitavastatin (LIVALO tablet) on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease-subanalysis of the LIVALO effectiveness and safety (LIVES) study. J Atheroscler Thromb. 2010;17(6):601-9. doi:10.551/jat.3764.
89. Kang WC, Kim M, Park SM, et al. Preventive Effect of Pretreatment with Pitavastatin on Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Renal Dysfunction Undergoing Coronary Procedure: PRINCIPLE-II Randomized Clinical Trial. J. Clin. Med. 2020;9(11):3689. doi:10.3390/jcm9113689.
90. Abe M, Maruyama N, Maruyama T, et al. A trial of pitavastatin versus rosuvastatin for dyslipidemia in chronic kidney disease. J Atheroscler Thromb. 2015;22(12):1235-47. doi.10.5551/jat.29264.
91. Seo WW, Seo SI, Kim Y, et al. Impact of pitavastatin on new-onset diabetes mellitus compared to atorvastatin and rosuvastatin: a distributed network analysis of 10 real-world databases. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):82. doi:10.1186/s12933-022-01524-6.
92. Trias F, Pinto X, Corbella E, et al. Differences in the diabetogenic effect of statins in patients with prediabetes. The PRELIPID study. Med Clin (Barc). 2022;158(11):531-9. doi:10.1016/j.medcli.2021.06.018.
93. Yoon D, Sheen SS, Lee S, et al. Statins and risk for new-onset diabetes mellitus. A real-world cohort study using a clinical research database. Medicine. 2016;95(46):e5429. doi:10.1097/MD.0000000000005429.
94. Na E, Cho S, Kim DJ, et al. Time-varying and dose-dependent effect of long-term statin use on risk of type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2020;19(1):1-11. doi:10.1186/s12933-020-01037-0.
95. Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, et al. Japan Prevention Trial of Diabetes by Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. Diabetol Int. 2011;2:134-40. doi:10.1007/s13340-011-0032-0.
96. Chapman MJ, Orsoni A, Robillard P, et al. Effect of high-dose pitavastatin on glucose homeostasis in patients at elevated risk of new-onset diabetes: insights from the CAPITAIN and PREVAIL-US studies. Curr Med Res Opin. 2014;30(5):775-84. doi:10.1185/03007995.2013.874989.
97. Liu P-Y, Lin L-Y, Lin H-J, et al. Pitavastatin and Atorvastatin Double-Blind Randomized ComPArative Study among HiGh-Risk Patients, Including ThOse with Type 2 Diabetes Mellitus, in Taiwan (PAPAGO-T Study). PLOS ONE. 2013;8(10):e76298. doi:10.1371/journal.pone.0076298.
98. Matsubara T, Naruse K, Arakawa T, et al. Impact of pitavastatin on high-sensitivity C-reactive protein and adiponectin in hypercholesterolemic patients with the metabolic syndrome: The PREMIUM Study. J Cardiol. 2012;60(5):389-94. doi:10.1016/j.jjcc.2012.07.012.
99. Hong YJ, Jeong MH, Bae JH, et al. Efficacy and safety of pitavastatins in patients with acute myocardial infarction: Livalo in Acute Myocardial Infarction Study (LAMIS) II. Korean J Intern Med. 2017;32(4):656-67. doi:10.3904/kjim.2016.016.
100. Vallejo-Vaz AJ, Seshasai SRK, Kurogi K, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. Atherosclerosis. 2015;241(12):409-18. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2015.06.001.

101. Thakker D, Nair S, Pagada A, et al. Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2016;25(10):1131-49. doi:10.1002/pds.4020.
102. Choi JY, Choi CU, Hwang S-Y, et al. Effect of pitavastatin compared with atorvastatin and rosuvastatin on new-onset diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2018;122(6):922-8. doi:10.1016/j.amjcard.2018/06.017.
103. Liu W-T, Lin C, Tsai M-C, et al. Effects of Pitavastatin, Atorvastatin, and Rosuvastatin on the Risk of New-Onset Diabetes Mellitus: A Single-Center Cohort Study. Biomedicines 2020;8(11):499. doi:10.3390/biomedicines8110499.
104. Wang Y, Fu X, Gu X, et al. Effects of intensive pitavastatin therapy on glucose control in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(4):89-96.
105. Lee H-Y, Han K-H, Chung W-B, et al. Safety and Efficacy of Pitavastatin in Patients with Impaired Glucose Tolerance and hyperlipidemia: randomized, open-labeled, multicentered, Phase IV Study. Clinical Therapeutics. 2020;42(10):2036-48. doi:10/1016/j.clinthera.2020.07.013.
106. Zhao W, Zhao SP. Different effects of statins on induction of diabetes mellitus:an experimental study. Drug Des Devel Ther. 2015;9:6211-23. doi:10.2147/DDDT.S87979.
107. Chrusciel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. Atherosclerosis. 2016;253:194-208. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897.
108. Betteridge DJ, Carmena R. The diabetogenic action of statins: mechanisms and clinical implications. Nat Rev Endocrinol. 2016;12(2):99-110. doi:10.1038/nrendo.2015.194.
109. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, et al. The emerging role of HDL in glucose metabolism. Nat Rev Endocrinol. 2012;8(4):237-45. doi:10.1038/nrendo.2011.235.
110. Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2009;302(2):179-88. doi:10.1001/jama.2009.976.
111. Wu X, Yu Z, Su W, et al. Low levels of ApoA1 improve risk prediction of type 2 diabetes mellitus. J Clinic Lipidol. 2017;11(2):362-8. doi:10.1016/j.jacl.2017.01.009.
112. Yamakawa T, Takano T, Tanaka S, et al. Influence of pitavastatin on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus. J Atheroscler Thromb. 2008;15(5):269-75. doi:10.5551/jat.e562.
113. Motomura T, Okamoto M, Kitamura T, et al. Effects of pitavastatin on serum lipids and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients. J Atheroscler Thromb. 2009;16(5):546-52. doi:10.5551/jat.992.
114. Sasaki J, Ikeda Y, Kuribayashi T, et al. A 52-week, randomized, open-label, parallel-group comparison of the tolerability and eff ects of pitavastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol levels and glucose metabolism in Japanese patients with elevated levels of low density lipoprotein cholesterol and glucose intolerance. Clin Ther. 2008;30(6):1089-101. doi:10.1016/j.clinthera.2008.05.017.
115. Nomura S, Shouzu A, Omoto S, et al. Correlation between adiponectin and reduction of cell adhesion molecules after pitavastatin treatment in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes mellitus. Thromb Res. 2008;122(1):39-45. doi:10.1016/j.thromres.2007.08.013.
116. Arai H, Hiro T, Kimura T, et al. for the JAPAN-ACS Investigators. More Intensive Effect of Intensive Lipid Lowering is associated with Regression of Coronary Atherosclerosis in diabetec Patients With Acute Coronary Syndrome. Sub-Analysis of JAPAN-ACS Study. J. Atheroscler. Thromb. 2010;17(10):1096-107. doi:10.5551/jat.5660.
117. Zhou X, Wu L, Chen Y, et al. Forty-eight weeks of statin therapy for type 2 diabetes mellitus patients with lower extremity atherosclerotic disease: Comparison of the effects of pitavastatin and atorvastatin on lower femoral total plaque areas. J Diabetes Investig. 2021;12(7):1278-86. doi:10.1111/jdi.13472.
118. Yokote K, Shimano H, Urashima M, Teramoto T. Efficacy and safety of pitavastatin in Japanese patients with hypercholesterolernia: LIVES study and subanalysis. Expect Rev. Cardiovasc. Ther. 2011;9(5):555-62. doi:10.1586/ERS.11.47.
119. Tarim BA, Fici F, Tengiz I, et al. Do Statins Counteract the Effect of Antidiabetic Drugs? Results of the SCEAD Study. Yonsei Med J. 2023;64(3):175-80. doi.10.3349/ymj.2022.0287.
120. Huang C, Huang Y, Hsu B. Pitavastatin improves glycated hemoglobin in patients with poorly controlled type 2 diabetes. Diabetes Investig. 2016;7:769-76. doi:10.1111/jdi.12483.
121. Aberg JA, Sponseller CA, Ward DJ, et al. Pitavastatin versus pravastatin in adults with HIV-1 infection and dyslipidaemia (INTREPID): 12 week and 52 week results of a phase 4, multicentre, randomised,double-blind, superiority trial. Lancet HIV. 2017;4(7):e284-e294. doi:10.1016/S2352-3018(17)30075-9.
122. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, et al. Pitavastatin to prevent cardiovascular disease in HIV infection. N Engl J Med. 2023;389(8):687-99. doi.10.1056/NEJMoa2304146.
123. Vergallo R, Patrono C. Cardiovascular disease prevention in people living with HIV: from REPRIEVE to a statin of grace. Eur Heart J. 2023;44(41):4308-9. doi:10.1093/eurheartj/ehad594.
124. Hoffmann U, Lu MT, Olalere D, et al. Rationale and design of the Mechanistic Substudy of the Randomized Trial to Prevent Vascular Events in HIV (REPRIEVE): Effects of pitavastatin on coronary artery disease and inflammatory biomarkers. Am Heart J. 2019;212:1-12. doi:10.1016/j.ahj.2019.02.011.

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6161
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Ассоциации сердечно-сосудистых хирургов России (АССХ), Евразийской ассоциации кардиологов (ЕАК), Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ), Российского респираторного общества (РРО), Ассоциации анестезиологов и реаниматологов, Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР), Ассоциации ревматологов России.

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации (12.09.2024).

Рабочая группа: Авдеев С. Н., профессор, д.м.н. (Москва)[1], Барбараш О. Л., академик РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово)[2], Валиева З. С., к.м.н. (Москва)[2,3], Волков А. В., к.м.н. (Москва)[4], Веселова Т. Н., к.м.н. (Москва)[5], Галявич А. С., профессор, д.м.н. (Казань)[2], Гончарова Н. С., к.м.н. (Санкт-Петербург)[2], Горбачевский С. В., профессор, д.м.н. (Москва)[6], Грамович В. В., к.м.н. (Москва)[2,7,8], Данилов Н. М., д.м.н. (Москва)[2,3], Клименко А. А., к.м.н. (Москва)[4], Мартынюк Т. В.*, д.м.н. (Москва)[2,8], Моисеева О. М., д.м.н. (Санкт-Петербург)[2], Рыжкова Д. В., д.м.н. (Санкт-Петербург)[9], Симакова М. А., к.м.н. (Санкт-Петербург)[2], Синицын В. Е., профессор, д.м.н. (Москва)[5], Стукалова О. В., к.м.н. (Москва)[5], Чазова И. Е., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)[2,8], Черногривов И. Е., профессор, д.м.н. (Москва)[6], Шмальц А. А., д.м.н. (Москва)[6], Царева Н. А., к.м.н. (Москва)[1]

[1]Российское респираторное общество; [2]Российское кардиологическое общество; [3]Российское медицинское общество по артериальной гипертонии; [4]Ассоциация ревматологов России; [5]Российское общество рентгенологов и радиологов; [6]Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России; [7]Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации; [8]Евразийская ассоциация кардиологов; [9]Российское общество ядерной медицины.

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: легочная гипертензия, диагностика, стратификация риска, выбор оптимальной тактики лечения.

*Автор, ответственный за переписку: trukhiniv@mail.ru

Рукопись получена 02.09.2024
Принята к публикации 13.09.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С., Волков А. В., Веселова Т. Н., Галявич А. С., Гончарова Н. С., Горбачевский С. В., Грамович В. В., Данилов Н. М., Клименко А. А., Мартынюк Т. В., Моисеева О. М., Рыжкова Д. В., Симакова М. А., Синицын В. Е., Стукалова О. В., Чазова И. Е., Черногривов И. Е., Шмальц А. А., Царева Н. А. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал.* 2024;29(11):6161. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161. EDN MYEOVA

2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension

The Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation of: the Russian Association of Cardiovascular Surgeons, Eurasian Association of Cardiology (EAC), The Russian Medical Society on Arterial Hypertension (RMSAH), Russian Respiratory Society (RRS), the Association of Anesthesiologists and Intensive Care Specialists, the Russian Society of Radiologists and Radiologists (RSRR), the Association of Rheumatologists of Russia.

Endorsed by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (12.09.2024).

Task Force: Avdeev S. N., Barbarash O. L., Valieva Z. S., Volkov A. V., Veselova T. N., Galyavich A. S., Goncharova N. S., Gorbachevsky S. V., Gramovich V. V., Danilov N. M., Klimenko A. A., Martynyuk T. V.*, Moiseeva O. M., Ryzhkova D. V., Simakova M. A., Sinitsyn V. E., Stukalova O. V., Chazova I. E., Chernogrivov I. E., Shmalts A. A., Tsareva N. A.

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: pulmonary hypertension, diagnosis, risk stratification, choice of optimal treatment tactics.

*Corresponding author:
trukhiniv@mail.ru

Received: 02.09.2024 **Accepted:** 13.09.2024

For citation: Avdeev S. N., Barbarash O. L., Valieva Z. S., Volkov A. V., Veselova T. N., Galyavich A. S., Goncharova N. S., Gorbachevsky S. V., Gramovich V. V., Danilov N. M., Klimenko A. A., Martynyuk T. V., Moiseeva O. M., Ryzhkova D. V., Simakova M. A., Sinitsyn V. E., Stukalova O. V., Chazova I. E., Chernogrivov I. E., Shmalts A. A., Tsareva N. A. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6161. EDN MYEOVA

Оглавление

Список сокращений 173
Термины и определения 174
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) 175
1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 175
1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 175
1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 176
1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 177
1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) 177
2. Диагностика заболевания (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики 179
2.1. Жалобы и анамнез 180
2.2. Физикальное обследование 180
2.3. Лабораторные диагностические исследования 180
2.4. Инструментальные диагностические исследования 182
2.5. Иные диагностические исследования 190
2.5.1. Генетическое обследование 190
2.5.2. Диагностический алгоритм 191
2.5.3. Оценка тяжести заболевания и прогноза 193
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения 194
3.1. Общие рекомендации 195
3.2. Медикаментозное лечение 196
3.2.1. Поддерживающая терапия 196
3.2.2. Специфическая терапия 198
3.2.2.1. БКК 199
3.2.2.2. АЭР 199
3.2.2.3. ИФДЭ-5 200
3.2.2.4. Стимулятор рГЦ 201
3.2.2.5. Аналоги ПЦ (простаноиды) (АТХ Антиагреганты кроме гепарина) 201
3.2.2.6. Агонист рецепторов ПЦ (АТХ Антиагреганты кроме гепарина) 202

3.2.2.7. Стратегии специфической терапии 202
3.2.2.7.1. Стартовая монотерапия 202
3.2.2.7.2. Стартовая комбинированная терапия 204
3.2.2.7.3. Последовательная комбинированная терапия 204
3.2.2.7.4. Стратегия переключения 205
3.3. Хирургическое лечение 205
3.3.1. Предсердная септостомия 205
3.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие 206
3.4. Интенсивная терапия 206
3.5. Специфические подгруппы легочной артериальной гипертензии 207
3.5.1. ЛАГ, ассоциированная с ВПС 207
3.5.2. ЛАГ, ассоциированная с СтЗСТ 208
3.5.3. ПортоПГ 210
3.5.4. ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией 211
3.5.5. ЛВОБ и ЛКГ 212
3.6. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа II) 213
3.7. Легочная гипертензия вследствие патологии легких и/или гипоксемии (группа III) 214
3.8. Легочная гипертензия вследствие обструкции легочных артерий (группа IV) 216
3.9. Особенности ведения пациенток детородного возраста с легочной гипертензией 219
3.9.1. Методы контрацепции 219
3.9.2. Ведение беременности у пациенток с ЛГ 220
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов 221
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики 221
6. Организация оказания медицинской помощи 223
6.1. Показания для плановой госпитализации: 223
6.2. Показания для экстренной госпитализации: 223
6.3. Показания к выписке пациента из стационара: 223
6.4. Иные организационные технологии 223
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) 223
Литература/References 226
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций 233
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 234
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата ... 236
Приложение Б. Алгоритмы действий врача 242
Приложение В. Информация для пациента 246
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях 249
Приложение Г1. Оценка риска у пациентов ЛАГ 249
Приложение Г2. Шкала оценки одышки по Боргу 250

Список сокращений

АВК — антагонисты витамина К
АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина (АТХ Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии)
БАП — баллонная ангиопластика
БКК — блокаторы кальциевых каналов
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ВПС — врожденный порок сердца
ДЛА — давление в легочной артерии
ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ДПП — давление в правом предсердии
ЕОЕ/ESC — Европейское общество кардиологов
ИЗЛ — интерстициальное заболевание легких
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (АТХ Препараты для лечения эректильной дисфункции)
КТ– компьютерная томография
ЛА — легочная артерия
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
ЛВОБ — легочная вено-окклюзионная болезнь
ЛЖ — левый желудочек
ЛГ — легочная гипертензия
ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛП — левое предсердие
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
ЛЭЭ — легочная тромбэндартерэктомия
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МКК — малый круг кровообращения
МНО — международное нормализованное отношение
МРТ — магнитно-резонансная томография
НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия
НПВ — нижняя полая вена
ОГК — органы грудной клетки
ПЖ — правый желудочек
портоПГ — портопульмональная гипертензия
ПОАК — прямые оральные антикоагулянты (АТХ Прямые ингибиторы тромбина, прямые ингибиторы фактора Ха)
ПП — правое предсердие
ПсГДтк — пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане
ПЦ — простациклин
рГЦ — растворимая гуанилатциклаза
РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
РКО — Российское кардиологическое общество
рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии
СВ — сердечный выброс
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
срДЛА — среднее давление в легочной артерии
СтЗСТ — системное заболевание соединительной ткани
СИ — сердечный индекс
СН — сердечная недостаточность
СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
ССД — системная склеродермия
ТК — трикуспидальный клапан
ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
УДД — уровень достоверности доказательств
УО — ударный объем
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФВ — фракция выброса
ФВД — функция внешнего дыхания, исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков
ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких
ФК — функциональный класс
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХТЭБЛ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких
ХТЭЛГ– хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат
ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭТ-1 — эндотелин-1
ЭТА — рецепторы эндотелина типа А
ЭхоКГ — эхокардиография
BMPR-II — (bone morphogenetic protein receptor II) рецептор костного морфогенетического белка II типа
BNP — мозговой натрийуретический пептид
DLCO — диффузионная способность легких для монооксида углерода, исследование диффузионной способности легких
NO — оксид азота
NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид
NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
$PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в артериальной крови
PaO_2 — парциальное давление кислорода в артериальной крови
$PETCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха
Qp/Qs — отношение объемного легочного кровотока (Qp) к объемному системному кровотоку (Qs)
SvO_2 — сатурация кислорода в смешанной венозной крови
TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана
VE/VCO_2 –вентиляционный эквивалент по углекислому газу
VO_2peak — пиковое потребление кислорода
Vtp — скорость потока трикуспидальной регургитации

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, # — лекарственный препарат используется вне зарегистрированных показаний.

Термины и определения

Доказательная медицина — надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание — возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма[1].

Инструментальная диагностика — диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход — любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства[2].

Клиническое исследование — любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами[3].

Конфликт интересов — ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента[1].

Лабораторная диагностика — совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Легочная гипертензия — патофизиологическое состояние, для которого характерно повышение давления в легочной артерии (ЛА), ассоциированное с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной гибелью пациентов.

Лекарственные препараты — лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности[4].

Медицинский работник — физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность[1].

Медицинское вмешательство — выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности (аборт)[1].

Модификация образа жизни — мероприятия, направленные на нормализацию веса и характера питания, двигательной активности, целью которых является снижение сердечно-сосудистого риска.

Пациент — физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния[1].

Последовательная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия — это последовательное назначение двух и более разных классов специфических препаратов для лечения легочной гипертензии [2].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций — это коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром — устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом[5].

Состояние — изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи[1].

Стартовая комбинированная ЛАГ-специфическая терапия — это одновременное назначение двух и более разных классов специфических препаратов для лечения легочной гипертензии [2].

Тезис-рекомендация — положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [3].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [3].

Цель медикаментозной терапии — стабильное достижение низкого риска смертности [4, 5].

---

1 Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

2 Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, стр. 316.

3 Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Клиническая практика. Москва, 2005.

4 Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) "Об обращении лекарственных средств".

5 Малая медицинская энциклопедия. — М.: Медицинская энциклопедия. 1991-1996 гг. [Электронный ресурс]. http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в ЛА (ДЛА) >20 мм рт.ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца (ЧВКС) [6, 7].

Нормальные значения ДЛА в покое — среднее ДЛА (срДЛА) ⩽20 мм рт.ст. [8].

Давление заклинивания в ЛА (ДЗЛА) косвенно отражает давление в левом предсердии (ЛП) и конечно-диастолическое давление в левом желудочке (ЛЖ).

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) — расчетный показатель, отражающий тяжесть поражения артериального русла малого круга кровообращения (МКК) — отношение транслегочного градиента (срДЛА — ДЗЛА) к сердечному выбросу (СВ), измеряемый в единицах (ед.) Вуда (для перевода в дин х с х см-5 величину в ед. Вуда следует умножить на 80) [8-10].

Прекапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ при срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА ⩽15 мм рт.ст., ЛСС >2 ед. Вуда [7].

Посткапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ при срДЛА >20 мм рт.ст. и ДЗЛА >15 мм рт.ст. [7].

Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ — гемодинамический вариант ЛГ при срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст. и ЛСС >2 ед. Вуда [7].

1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Группа I. В основе развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) лежат структурные изменения ЛА/артериол за счет гиперплазии интимы; гипертрофии, гиперплазии медии и адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов и фиброза [11, 12]. Устойчивый к апоптозу фенотип эндотелиальных клеток, характерный для ЛАГ, способствует развитию плексогенной артериопатии, приводящей к субтотальной облитерации просвета сосуда, увеличению ЛСС и, в конечном итоге, перегрузке правого желудочка (ПЖ). Формирование онкоподобного, пролиферативного фенотипа клеток сосудистой стенки связывают с нарушением митохондриального дыхания и усилением энергетической зависимости от аэробного гликолиза, что приводит к патологической активации факторов транскрипции [2, 10].

Ключевым звеном патогенеза ЛАГ является эндотелиальная дисфункция с гиперпродукцией вазоконстрикторных (эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А2, серотонин) и снижением синтеза вазодилатирующих (оксида азота (NO), простациклин (ПЦ)) субстанций и формированием протромботических условий; развитием воспалительных реакций в сосудистой стенке за счет утраты эндотелием антиадгезионных свойств и аутоиммунных нарушений.

Развитие и прогрессирование ЛАГ опосредуется взаимодействием генетических, эпигенетических факторов (метилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК) и факторов окружающей среды. У пациентов с семейной формой ЛАГ в 75% случаев выявляются мутации в гене, кодирующем рецептор типа II к белку костного морфогенеза (BMPR2), который относится к семейству трансформирующего фактора роста и регулирует процессы клеточной пролиферации, а у пациентов с идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) (спорадические случаи) — в 25% случаев [13]. При семейном анамнезе ЛАГ, наличии геморрагических телеангиоэктазий у пациентов выявляются мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1 (*ALK-1*), эндоглин и белки семейства трансформирующего ростового фактора (*BMPR1B*, *SMAD9*). При проведении полногеномного секвенирования у пациентов ЛАГ выявлены более редкие мутации в генах, кодирующих кавеолин-1 и калиевые каналы *(KCNK3*) [2, 10, 14]. Функциональное состояние ПЖ является основным фактором, определяющим прогноз пациентов с ЛГ, который напрямую зависит от степени поражения сосудов МКК и миокарда.

Группа II. Заболевания левых отделов сердца, вызывающие повышение ДЛА, чрезвычайно гетерогенны. Основным механизмом развития посткапиллярной ЛГ является пассивная передача повышенного давления наполнения из левых камер сердца на вены МКК. Увеличение ЛП может служить ранним маркером систолической или диастолической дисфункции ЛЖ. На общность патогенетических механизмов комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ и ЛАГ указывает сходство гистологической картины. Повышенное венозное давление в МКК приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается увеличением секреции ЭТ-1, уменьшением продукции NO и снижением чувствительности к вазодилатирующему действию натрийуретических пептидов [15].

Группа III. Вазоконстрикция сосудов МКК в ответ на гипоксемию с последующим ремоделированием артерий и артериол — ключевое звено патогенеза ЛГ при патологии легких, что подтверждается наличием корреляционной связи между величиной срДЛА, парциальным давлением кислорода и диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLCO) [16, 17]. Парадоксальный ответ на гипоксемию сосудов МКК может быть генетически детерминирован. Установлена связь между развитием ЛГ у пациентов с патологией легких и носительством LL-полиморфизма в гене *5HTT* переносчика серотонина. Наряду с этим, гиперпродукция ЭТ-1, фактора некроза опухолей альфа, трансформирую-

щего ростового фактора бета, сосудистого ростового фактора, а также повышение уровня С-реактивного белка подтверждают общность патогенетических механизмов развития ЛГ при патологии легких и у пациентов с ЛАГ. Дополнительными факторами риска развития ЛГ являются метаболический синдром, инсулинорезистентность и ассоциированный с ними окислительный стресс, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции.

Группа IV. В патогенезе хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) помимо хронической обструкции тромботическими массами ЛА эластического типа играет роль дистальная легочная васкулопатия. Развитие заболевания связывают с нарушением процессов фибринолиза, ангиогенеза, ранним развитием фиброзных изменений и вторичной васкулопатией, в т.ч. вследствие патологического воздействия развившихся аорто-легочных коллатералей [18].

1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ является глобальной проблемой здравоохранения: встречается примерно у 1% жителей мира, а в возрастных группах старше 65 лет — в 10% случаев в связи с высокой распространенностью патологии сердца и легких [19]. Заболеваемость и распространенность в различных клинических группах ЛГ существенно различается, однако ведущей причиной является патология левых отделов сердца и легких. Независимо от типа основного заболевания развитие и прогрессирование ЛГ связано с нарастанием симптомов и повышенной смертностью [20].

Группа I. ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний, поэтому основная информация о заболеваемости и распространенности в популяции получена в национальных и международных регистрах. В экономически развитых странах заболеваемость и распространенность ЛАГ составляет 6 и 48-55 случаев на млн взрослого населения, соответственно [7].

В большинстве регистров ИЛАГ является наиболее распространенной формой группы I (до 50%), далее следуют ЛАГ, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (СтЗСТ), врожденным пороком сердца (ВПС) и портальная гипертензия (портопульмональная гипертензия (портоПГ)) [2, 7]. По данным российского регистра, среди 740 впервые выявленных пациентов ЛАГ у 40,9% подтверждена ИЛАГ, наиболее частыми причинами ассоциированных форм были простые системно-легочные шунты (36,6%) и СтЗСТ (19,3%).

У российских пациентов диагноз ЛАГ устанавливался в возрасте 45,2±14,9 лет [21]. В регистре Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) средний возраст пациентов с ИЛАГ на момент постановки диагноза составил 35±15 лет при соотношении женщин и мужчин 1,7:1 [22]. В настоящее время считается, что в молодом возрасте встречается преимущественно наследственная ЛАГ (НЛАГ), поражая в 2 раза чаще женщин, чем мужчин [7, 23].

За последние три десятилетия "портрет" пациентов с ИЛАГ изменился за счет увеличения доли пожилых пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями- артериальной гипертонией (27-42%), ожирением (30-38%), сахарным диабетом 2 типа (14%) и ишемической болезнью сердца (10-12%) [10]. Средний возраст пациентов во французском и американском (REVEAL) регистрах составил 52±15 лет и 53±15 лет соответственно [24, 25]. В регистре COMPERA доля пациентов с ИЛАГ старше 65 лет превысила 64% при соотношении женщин и мужчин 2,3:1 [26]. Лекарственные препараты/токсины, приводящие к развитию ЛАГ, в соответствие с предложениями экспертов 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ классифицируются как определенные и возможные (табл. А3.2, Приложение А3) [6, 27-30]. Определенная связь устанавливается на основании данных эпидемий, эпидемиологических исследований или крупных многоцентровых серий. На возможную связь указывают серии случаев, когда ЛАГ развивается при применении лекарств/токсинов или при назначении препаратов со сходными свойствами и механизмом действия [7].

Группа II. ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца является одной из наиболее распространенных форм патологии (до 80% всех пациентов ЛГ) [2, 10, 15]. В 2013г при оценке глобального бремени болезней отмечено 61,7 млн случаев СН в мире, что в 2 раза превышает ее распространенность в 1990г [31]. В Европе и США >80% пациентов с СН в возрасте ⩾65 лет. Посткапиллярная ЛГ — изолированная или комбинированная пост-/прекапиллярная, является частым осложнением, главным образом при СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), поражая не менее 50% пациентов [32].

Распространенность ЛГ увеличивается по мере нарастания тяжести клапанных пороков левых отделов сердца. ДЛА повышается у 60-70% пациентов с тяжелыми миокардитами [32] и у 50% пациентов с аортальным стенозом [33].

Группа III. ЛГ выявляется при тяжелых обструктивных и паренхиматозных поражениях легких: повышение срДЛА до 35-40 мм рт.ст. имеется у 1-5% пациентов с прогрессирующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), хронической дыхательной недостаточностью, а также у пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации легких [16, 17]. При идиопатическом легочном фиброзе срДЛА ⩾25 мм рт.ст. было зарегистрировано у 8-15% пациентов в ранней стадии заболевания, у 30-50% — при его прогрессировании и 60% — в терминальной стадии [17].

Таблица 1

Клиническая классификация

I. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая 1.1.1. Отрицательный тест на вазореактивность 1.1.2. Положительный тест на вазореактивность 1.2. Наследственная* 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами* 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Врожденными пороками сердца (простые системно-легочные шунты) 1.4.2. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.3. ВИЧ-инфекцией 1.4.4. Портальной гипертензией 1.4.5. Шистосомозом 1.5. Легочная артериальная гипертензия с признаками поражения легочных вен/капилляров (легочная веноокклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз) 1.6. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных	**III. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией:** 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Рестриктивные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивными нарушениями 3.4. Гиповентиляционный синдром 3.5. Гипоксия без заболеваний легких (высокогорная легочная гипертензия) 3.6. Аномалии развития легких
II. Легочная гипертензия, связанная с заболеваниями левых отделов сердца: 2.1. Сердечная недостаточность: 2.1.1. с сохраненной фракцией выброса 2.1.2. со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса 2.2. Клапанная патология 2.3. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной легочной гипертензии	**IV. Легочная гипертензия, связанная с обструкцией легочной артерии:** 4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 4.2. Другие обструкции легочной артерии **V. Легочная гипертензия неизвестного и/или смешанного генеза:** 5.1. Гематологические заболевания 5.2. Системные нарушения 5.3. Метаболические нарушения 5.4. Хроническая почечная недостаточность с/без гемодиализа 5.5. Тромботическая микроангиопатия легких вследствие эмболии опухолевыми клетками 5.6. Фиброзирующий медиастинит 5.7. Сложные врожденные пороки сердца

Примечания: * — среди пациентов НЛАГ, ЛАГ, индуцированной лекарствами/токсинами, как при ИЛАГ, выделяются подгруппы с отрицательным и положительным тестом на вазореактивность [7].

Гипоксия является проблемой общественного здравоохранения у 120 млн человек, проживающих на высоте >2500 м над уровнем моря, которые подвержены риску развития ЛГ и хронической горной болезни. Проблема изучения высокогорной ЛГ должна решаться с помощью обновленной методологии в крупномасштабных популяционных исследованиях [34].

Группа IV. Выявляемость ХТЭЛГ в последние годы увеличивается за счет повышения осведомленности врачей и проведения активного скрининга у пациентов с сохранением одышки после перенесенной тромбоэмболии ЛГ (ТЭЛА) при наличии факторов риска. По данным регистров, заболеваемость и распространенность ХТЭЛГ составляет 2-6 и 26-38 случаев на миллион взрослого населения, соответственно [7, 35, 36]. Пациенты с хронической тромбоэмболической болезнью легких (ХТЭБЛ) при отсутствии ЛГ составляют лишь небольшую долю среди больных, направляемых в центры ХТЭЛГ [7].

Группа V. Эпидемиологические данные по ЛГ при гематологических, метаболических и др. нарушениях отсутствуют, что обусловлено многофакторным патогенезом, развитием ЛГ как прекапиллярного, так и посткапиллярного типа [20]. Данные регистра взрослых пациентов с саркоидозом показали, что ЛГ часто ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью [37].

1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие формы сердечно-легочной недостаточности (I.27):

I27.0 — Первичная легочная гипертензия;

I27.2 — Другая вторичная легочная гипертензия;

I27.8 — Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности.

1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ обычно является синдромом, ассоциированным с различными сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, и крайне редко представляет собой самостоятельное заболевание, как в случае ИЛАГ или НЛАГ.

Клиническая классификация ЛГ включает пять групп, объединенных при сходстве патофизиологических механизмов, клинических и гемодинамических характеристик, подходов к лечению (табл. 1) [6, 14].

С учетом положений 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ и рекомендаций ESC/ERS 2022г в клиническую классификацию внесены следующие изменения:

Таблица 2

Гемодинамическая классификация

Определение	Характеристики	Клинические группы
ЛГ	срДЛА >20 мм рт.ст.	Все варианты ЛГ
Прекапиллярная ЛГ	срДЛА >20 мм рт.ст. ДЗЛА ≤15 мм рт.ст. ЛСС >2 ед. Вуда	I. Легочная артериальная гипертензия. III. ЛГ, связанная с патологией легких и/или гипоксией. ЛГ, связанная с обструкцией легочной артерии. ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза.
Изолированная посткапиллярная ЛГ	срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст. ЛСС ≤2 ед. Вуда	II. ЛГ, связанная с патологией левых отделов сердца. V. ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза
Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ	срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст. ЛСС >2 ед. Вуда	

Сокращения: ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, срДЛА — среднее давление в легочной артерии.

1. В группе I (ЛАГ) среди пациентов ИЛАГ, НЛАГ; ЛАГ, индуцированной лекарствами/токсинами, выделяются подгруппы с отрицательным и положительным тестом на вазореактивность [7]. При наличии резерва вазореактивности пациенты с указанными формами ЛАГ имеют уникальный фенотип с благоприятным течением заболевания при назначении блокаторов кальциевых каналов (БКК) в максимально переносимых дозах (раздел 3.2.2.1).

По данным российского регистра, наиболее частой причиной, ассоциированной с ЛАГ, являются ВПС — простые системно-легочные шунты (36,6%) (раздел 4.1) [21]. ЛАГ с поражением легочных вен и капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь (ЛВОБ)/легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ), которая характеризуется неблагоприятным прогнозом и сопряжена с риском развития отека легких при назначении ЛАГ-специфической терапии, согласно консенсусу экспертов 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ, включена в группу I [6, 10]. Это обусловлено тем, что вовлечение в патологический процесс легочных вен/капилляров может наблюдаться и при заболеваниях, ассоциированных с развитием ЛАГ, в частности системной склеродермии (ССД). Клиническая и гемодинамическая картина ЛВОБ/ЛКГ в большинстве случаев соответствует ЛАГ, а при гистологическом исследовании, наряду с изменениями вен/капилляров, имеется выраженное ремоделирование легочных артериол [6]. ЛВОБ/ЛКГ можно заподозрить при наличии профессионального контакта с органическими растворителями (трихлорэтилен и др.); сниженной DLCO <50% от должного; выраженной гипоксемии; утолщения септальных линий, центролобулярных изменений по типу "матового стекла" паренхимы легких, увеличения размеров лимфоузлов средостения по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) [6, 10, 13].

2. В группе III в качестве причины ЛГ исключен синдром обструктивного апноэ сна, что обусловлено отсутствием доказанной причинно-следственной связи; в структуре этой группы указаны гиповентиляция и гипоксия без патологии легких (высокогорная ЛГ) [7].

3. В группе IV, как и ранее, выделяются ХТЭЛГ и другие заболевания, связанные с обструкцией ЛА.

4. В группе V добавлена форма ЛГ при тромботической микроангиопатии легких вследствие эмболии опухолевыми клетками [7]. При сложных ВПС имеются гемодинамические нарушения в МКК по типу пре- и/или посткапиллярной ЛГ (в т.ч. ЛГ при ВПС с универтрикулярной гемодинамикой и сегментарная ЛГ в отдельных сегментах легких за счет аорто-легочных коллатералей), что позволило российским экспертам сохранить подгруппу сложных ВПС в группе V, несмотря на изменения в рекомендациях ESC/ERS 2022г [6, 10].

В 2018г экспертами 6-го Всемирного конгресса по ЛГ ранее общепринятый диагностический критерий ЛГ (срДЛА ⩾25 мм рт.ст.) был изменен на срДЛА >20 мм рт.ст., а новыми критериями прекапиллярной ЛГ стали срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА ⩽15 мм рт.ст., ЛСС >3 ед. Вуда [13]. В рекомендациях ESC/ERS 2022г пороговые значения для величины ЛСС снижены до 2 ед. Вуда с учетом верхнего предела нормальных значений этого показателя [7, 8] (табл. 2). При этом следует подчеркнуть, что доказательная база в отношении эффективности/безопасности ЛАГ-специфических препаратов получена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), в которые включались пациенты ЛАГ (группа I) при срДЛА ⩾25 мм рт.ст., ДЗЛА ⩽15 мм рт.ст. и ЛСС >3 ед. Вуда [7]. Необходимо динамическое наблюдение пациентов со срДЛА 21-24 мм рт.ст., ЛСС 2,1 до 2,9 ед. Вуда.

ЛСС зависит от площади поверхности тела и возраста, у лиц пожилого возраста, даже при отсутствии сердечно-сосудистой патологии, как правило, отмечаются более высокие значения [9]. Величину ЛСС необходимо учитывать для исключения повы-

Таблица 3

Функциональная классификация (ВОЗ)

Класс	Описание
I ФК	Нет ограничений физической активности, отсутствуют одышка, усталость, боли в груди или пресинкопальные состояния.
II ФК	Легкое ограничение физической активности. Дискомфорт в покое отсутствует, но обычная физическая активность вызывает повышенную одышку, слабость, боль в грудной клетке или пресинкопальные состояния.
III ФК	Значительное ограничение физической активности. В состоянии покоя дискомфорта нет, но физическая активность меньше обычной вызывает повышенную одышку, усталость, боль в груди или пресинкопальные состояния.
IV ФК	Одышка и/или усталость в состоянии покоя усиливаются при минимальной физической активности. Могут быть признаки правожелудочковой недостаточности.

Сокращение: ФК — функциональный класс.

шения ДЛА за счет увеличения легочного кровотока или повышения внутригрудного давления [7]. Хотя верхней границей ДЗЛА в норме считается величина 12 мм рт.ст., в рекомендациях по ЛГ и консенсусе Европейского общества кардиологов (ЕОК) по СН предложен более высокий порог для диагностики СНсФВ (ДЗЛА ⩾15 мм рт.ст.) [2, 7, 38]. В РКИ по изучению ЛАГ-специфической терапии использовался порог для ДЗЛА ⩽15 мм рт.ст. При сохранении данной величины ДЗЛА как критерия прекапиллярной ЛГ важно иметь ввиду, что этот порог является произвольным, что требует учитывать фенотип пациента, факторы риска и данные эхокардиографии (ЭхоКГ), включая объем ЛП, при установлении пре- и посткапиллярной ЛГ [7].

Прекапиллярная ЛГ отмечается у пациентов с ЛАГ (группа I), при патологии легких и/или гипоксемии (группа III), при обструкции ЛА (группа IV) и при некоторых подтипах группы V. Посткапиллярная ЛГ наблюдается при патологии левых отделов сердца (группа II), может иметь место при ЛГ группы V или изолированном поражении легочных вен или капилляров (ЛВОБ/ЛКГ).

Посткапиллярная ЛГ определяется при повышении срДЛА >20 мм рт.ст. и ДЗЛА >15 мм рт.ст. Величина ЛСС используется для установления пациентов со значительным прекапиллярным компонентом — комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (>2 ед. Вуда). Ранее для характеристики вовлечения в патологический процесс ЛА/артериол при посткапиллярной ЛГ помимо ЛСС рекомендовалось оценивать диастолический пульмональный градиент, как разницу между диастолическим ДЛА (ДДЛА) и ДЗЛА [10, 13, 14]. Согласно рекомендациям, ESC/ERS 2022г для определения прекапиллярного компонента достаточно оценки исключительно ЛСС [7]. Изолированная посткапиллярная ЛГ устанавливается при ЛСС ⩽2 ед. Вуда.

При повышении срДЛА >20 мм рт.ст. в сочетании с низким ЛСС (⩽2 ед. Вуда) и ДЗЛА ⩽15 мм рт.ст. у пациентов имеется ускоренный легочный кровоток и, как правило, несмотря на наличие ЛГ, последняя не соответствует критериям пре- или посткапиллярной ЛГ. Это гемодинамическое состояние может быть описано термином "неклассифицируемая ЛГ" [7]. Такие пациенты могут иметь ВПС, заболевание печени, патологию легких или гипертиреоз в качестве причины повышения срДЛА, что требует тщательной диагностики и соответствующего лечения (в частности, хирургической коррекции ВПС).

Для оценки функционального статуса больных ЛГ применяется рекомендованная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1998г функциональная классификация Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) для больных СН (табл. 3) [2, 7, 10, 14]. Оценка функционального класса (ФК) NYHA/ВОЗ используется для рутинной оценки статуса пациента на всех этапах оказании медицинской помощи, определения прогноза и эффективности терапии.

2. Диагностика заболевания (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Критерием установления диагноза ЛГ является повышение срДЛА >20 мм рт.ст. в покое при ЧВКС [7].

Целью комплексного обследования является установление диагноза ЛГ, определение клинической группы, гемодинамического типа, функционального статуса у всех пациентов ЛГ, а также профиля риска смертности у всех пациентов ЛАГ [2, 7, 10, 14, 39, 40].

Этапами диагностики ЛГ являются:

— Скрининг, включающий сбор жалоб, оценку факторов риска развития ЛАГ, определение вероятности ЛГ при помощи трансторакальной ЭхоКГ.

— Исключение наиболее частых причин ЛГ — заболеваний левых отделов сердца (группа II), патологии легких (группа III) и ХТЭЛГ (группа IV).

— Верификация диагноза ЛАГ, ХТЭЛГ, тяжелой ЛГ при ЧВКС, определение нозологической формы ЛГ.

— Оценка ФК пациента (ВОЗ).

— Стратификация риска смертности у всех пациентов ЛАГ [2, 5, 7, 10, 14].

Учитывая отсутствие патогномоничных симптомов ЛГ и широкую распространенность патологии при различных заболеваниях, диагностика ЛГ тре-

бует мультидисциплинарного подхода и четкого соблюдения диагностического алгоритма с исключением наиболее частых причин развития ЛГ и выявлением более редких форм. По данным российского регистра, медиана времени от дебюта симптомов до подтверждения диагноза ЛАГ при ЧВКС у пациентов ЛАГ составляет 52,8 мес. [21], у пациентов ХТЭЛГ — 14 мес. [39].

2.1. Жалобы и анамнез

Рекомендуется сбор анамнеза и жалоб у всех пациентов для уточнения генеза ЛГ [2, 7, 10, 14, 39, 41-43].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Симптоматика ЛГ значительно варьирует в зависимости от причины ЛГ, ассоциированного состояния, сопутствующей патологии. На ранних стадиях симптомы ЛГ возникают при выполнении физических нагрузок и, главным образом, связаны с дисфункцией ПЖ [2, 44]. В дебюте заболевания пациенты предъявляют жалобы на одышку, которая прогрессирует по мере течения заболевания; повышенную утомляемость, слабость, головокружение. На поздних стадиях появляются синкопальные состояния и/или симптомы правожелудочковой СН: отеки ног, гепатомегалия, асцит, пульсация шейных вен [7, 10, 39]. У пациентов с длительным течением ЛАГ может возникать болевой синдром в груди по типу ангинозного. Причинами ишемии миокарда могут быть относительная коронарная недостаточность вследствие низкого СВ и повышенного напряжения стенки ПЖ; гипоксемия; компрессия левой коронарной артерии аневризматически расширенной ЛА. При синдроме Эйзенменгера легочные кровотечения регистрируются в 43% случаев и являются причиной смертности у 8% пациентов [40, 43]. Источником кровотечения в 90% случаев служат измененные бронхиальные артерии, которые наиболее часто выявляются у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС. У пациентов без ВПС кровохарканье встречается в 1,5-6% случаев [2, 10]. Значительное расширение ЛА может быть причиной диссекции или разрыва, что клинически сопровождается тампонадой сердца.*

2.2. Физикальное обследование

Рекомендуется проводить визуальный осмотр терапевтический всем пациентам с ЛГ для выявления специфических клинических проявлений заболевания [2, 7, 10, 14, 39, 41-43].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Физикальное обследование может выявить возможную причину ЛГ. Телеангиоэктазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия характерны для ССД, крепитация на вдохе может указывать на интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ); сосудистые звездочки, тестикулярная атрофия и пальмарная эритема — на заболевание печени [2, 41-44]. При обнаружении симптома "барабанных палочек"/"часовых стекол" можно предположить ВПС с цианозом, ИЗЛ или патологию печени [7, 10, 43]. При осмотре пациентов проводится пульсоксиметрия: у пациентов ИЛАГ показатели сатурации кислорода находятся в пределах нормы, при обнаружении десатурации в покое и при нагрузке следует заподозрить патологию легких или ВПС с веноартериальным шунтированием крови. Наличие дифференцированного цианоза (нормальный цвет кожных покровов верхней половины тела с признаками центрального цианоза нижней половины тела, симптом барабанных палочек и часовых стекол только на пальцах ног) указывает на наличие синдрома Эйзенменгера на фоне открытого артериального протока. При развитии правожелудочковой СН у пациентов отмечаются набухание и пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит.*

При аускультации терапевтической легких у пациентов с выраженной одышкой при посткапиллярной ЛГ выслушиваются мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах в сочетании с положением ортопноэ. Аускультативная картина в легких может быть не изменена у пациентов с ЛАГ [14, 44]. При аускультации терапевтической сердца выслушивается акцент второго тона на ЛА — один из ключевых физикальных признаков ЛГ. В ряде случаев определяется систолический шум трикуспидальной регургитации, при дилатации ЛА с развитием относительной недостаточности легочного клапана — диастолический шум Грехема Стилла. У пациентов с синдромом Эйзенменгера при наличии большого дефекта шум шунта может не выслушиваться, что связано с отсутствием или минимальным градиентом давления в области дефекта при высокой ЛГ [10, 40, 43].

2.3. Лабораторные диагностические исследования

Всем пациентам с ЛГ рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови развернутого с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. [2, 7, 10, 14, 39, 43].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В общем (клиническом) анализе крови развернутом следует оценить уровень гемоглобина и гематокрита, наличие микроцитоза. Вторичный эритроцитоз часто встречается у пациентов с ЛГ при ВПС и патологии легких [41-43].*

Всем пациентам с ЛГ рекомендовано проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня калия, натрия, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, свободного и связанного билирубина в крови, определение активности аспартатаминотранс-

феразы и аланинаминотрансферазы в крови) в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 3-6 мес. [2, 7, 10, 14, 39, 43].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Функциональные печеночные тесты могут повышаться при декомпенсации правожелудочковой СН и/или на фоне терапии антагонистами эндотелиновых рецепторов (АТХ Антигипертензивные средства для лечения ЛАГ) (АЭР). Уровень мочевой кислоты может быть маркером тяжести СН, однако может повышаться и на фоне терапии диуретиками.*

Рекомендуется исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование насыщения трансферрина железом у пациентов с синдромом Эйзенменгера, при ЛГ с развитием анемии в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. [2, 7, 14, 42, 44].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Железодефицитное состояние наблюдается почти у половины пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛАГ [2, 10, 43].*

Всем пациентам ЛАГ, получающим лечение АЭР (амбризентана**, бозентана**, мацитентана**), рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови для оценки безопасности терапии [2, 7].

ЕОК IC (УУР 5, УДД С)

Комментарии. *Функциональные печеночные тесты могут повышаться на фоне терапии АЭР [14, 42, 44, 45].*

Всем пациентам ЛАГ, получающим лечение АЭР (амбризентана**, бозентана**, мацитентана**), рекомендуется ежемесячное исследование уровня общего гемоглобина в крови для оценки безопасности терапии [2, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Исследование уровня общего гемоглобина в крови является обязательным тестом на фоне лечения АЭР, терапия которыми до 15% случаев осложняется снижением уровня гемоглобина [2, 7, 44, 45].*

Всем пациентам с ЛГ рекомендовано выполнение коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза) (активированное частичное тромбопластиновое время, определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или в плазме, определение концентрации Д-димера в крови, исследование уровня фибриногена в крови, определение активности антитромбина III в крови), определение международного нормализованного отношения (МНО) в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и далее каждые 6-12 мес. для диагностики нарушений гемостаза и прогноза риска кровотечений [10, 14, 39, 42].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, исследование уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, исследование уровня тиреотропного гормона в крови у всех пациентов с ЛГ при первичном обследовании для выявления патологии щитовидной железы и при ухудшении течения заболевания [10, 14, 21, 42, 43].

ЕОК/РКО IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ЛГ часто встречаются заболевания щитовидной железы. Патология щитовидной железы может затруднять диагностику и лечение пациентов ЛГ или ухудшать течение заболевания [44, 46].*

Рекомендуется определение содержания антител к кардиолипину, антител к фосфолипидам, антител к бета-2-гликопротеину в крови у пациентов с подозрением на ХТЭЛГ для выявления факторов риска [10, 14, 39, 47].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК у всех пациентов с подозрением на ЛАГ для исключения ассоциации с СтЗСТ [2, 14, 21, 44].

ЕОК IC (УУР 5, УДД С)

Комментарии. *У пациентов с ЛГ достаточно часто встречается повышение антинуклеарных антител в низком титре (1:80). Диагностическим титром определения антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции считается титр ⩾1:160, при котором следует оценить спектр антиядерных антител в целях дифференциальной диагностики ССД или перекрестного синдрома, которые наиболее часто манифестируют ЛГ [2, 14, 42, 44].*

Рекомендуется исследование уровня натрийуретического пептида мозгового (BNP) или N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови у всех пациентов с ЛАГ в рамках первичного обследования и далее каждые 6-12 мес. с целью стратификации риска смертности [2, 14, 21, 44, 45].

РКО IC (УУР 5, УДД С)

Комментарии. *BNP и NT-proBNP остаются единственными рутинными биомаркерами, которые эффективно используются в клинической практике для оценки прогноза пациентов ЛАГ и оценки результатов лечения [48].*

Всем пациентам ЛГ с анемией тяжелой или средней степени тяжести, а также при подозрении на кровотечение рекомендовано определение основных групп крови по системе AB0, антигена D системы Резус (резус-фактор), фенотипа по антигенам C, c, E, e, Cw, K, k и определение антиэритроцитарных антител при поступлении в стационар для решения вопроса о переливании одногрупповой эритроцитарной массы [10, 14, 43].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Всем пациентам с ЛГ рекомендовано определение антигена (HbsAg) вируса гепатита B (*Hepatitis B virus*) в крови, антител к вирусу гепатита C (*Hepatitis C virus*) в крови, антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ)-1 (*Human immunodeficiency virus, HIV 1*) в крови, антител классов M, G (IgM, IgG) к ВИЧ-2 (*Human immunodeficiency virus, HIV 2*) в крови в рамках первичного обследования и при поступлении в стационар [10, 14, 43].

РКО IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *При клинически значимых отклонениях лабораторных тестов, характеризующих функцию печени, необходимо проводить серодиагностику гепатитов для исключения портоПГ. Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови необходимо для исключения ассоциации ЛГ с ВИЧ-инфекцией [2, 14, 43].*

2.4. Инструментальные диагностические исследования

Электрокардиография

Рекомендуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) всем пациентам с ЛГ при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения [10, 14, 21, 39, 43].

РКО IC (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Типичными признаками ЛГ на ЭКГ являются: отклонение электрической оси вправо, "p-pulmonale", признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, блокада правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала QTc [2, 42, 49]. Увеличение амплитуды зубца R и соотношения R/S в правых грудных отведениях, как ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ, имеют недостаточную чувствительность (55%) и специфичность (70%) для применения с целью скрининга, тогда как перегрузка ПЖ является более чувствительным признаком [50]. Расширение комплекса QRS и удлинение интервала QTc свидетельствуют о тяжести заболевания и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом ЛГ [51]. Наджелудочковые нарушения ритма чаще возникают в далеко зашедших стадиях заболевания, приводя к декомпенсации явлений СН [2, 52]. У 25% пациентов с ЛАГ в течение 5 лет наблюдения регистрируются трепетание или фибрилляция предсердий, значительно ухудшающие прогноз пациента при невозможности восстановления синусового ритма [2, 7, 10]. Нормальная ЭКГ не исключает наличие ЛГ, однако при сочетании неизмененной ЭКГ с нормальными уровнями биомаркеров (BNP/NT-proBNP) у пациентов с подозрением на ЛГ или факторами риска ЛГ (например, после острой ТЭЛА) имеется низкая вероятность заболевания [7, 53].*

Рентгенография ОГК

Рекомендуется проведение прицельной рентгенографии ОГК всем пациентам с ЛГ при первичном обследовании для уточнения причины заболевания, при госпитализации и в процессе динамического наблюдения [10, 13, 14, 39, 43].

РКО IC (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *При прицельной рентгенографии ОГК выявляются признаки, характерные для патологии легких (группа III) или застойные явления при заболеваниях левых отделов сердца (группа II), а также специфические признаки ряда редких заболеваний [40, 44]. У 90% пациентов ИЛАГ на момент постановки диагноза выявляются патологические изменения в виде дилатации ствола ЛА (II дуга по левому контуру сердца), обеднения легочного сосудистого рисунка, расширения правых отделов сердца [13, 14, 42]. Тяжесть ЛГ может не коррелировать со степенью рентгенологических изменений.*

Комплексное исследование функции внешнего дыхания и анализ газов артериальной крови

Рекомендуется проводить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков диффузионной способности легких всем пациентам с ЛГ при первичном обследовании и ухудшении течения заболевания для исключения патологии легких [2, 7, 10, 35, 40].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется проводить исследование кислотно-основного состояния и газов крови всем пациентам ЛГ с дыхательными нарушениями при первичном обследовании и ухудшении течения заболевания [2, 7, 10, 39, 43].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) — исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков необходимо для выявления патологии легких и оценки ее тяжести. ХОБЛ, как причина гипоксической ЛГ, диагностируется при наличии необратимых бронхообструктивных изменений, часто в сочетании с увеличением остаточного объема легких при бодиплетизмографии и возможным снижением DLCO. При анализе газового состава артериальной крови у пациентов с ХОБЛ характерно снижение парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) при нормальном или повышенном парциальном давлении углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) [17, 42]. Тяжесть эмфиземы и/или ИЗЛ оценивается с помощью КТ ОГК. Сочетание эмфиземы и фиброза легких может приводить к псевдонормальной картине при выполнении спирометрии, при этом DLCO остается сниженной, что требует комплексной оценки как результатов функции легких, так и данных методов визуализации для исключения диагностических ошибок [54]. У пациентов ЛАГ определяется легкое или умеренное уменьшение легочных объемов, ассоциированное с тяжестью заболевания; DLCO снижается вследствие вентиляционно-перфузионного дисбаланса [10, 53]. Низкий уровень DLCO, особенно в сочетании со снижением дыхательных объемов, может свидетельствовать об ассоциа-*

Таблица 4

Определение вероятности ЛГ на основании данных ЭхоКГ

Скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤2,8 или не измеряется	нет	низкая
≤2,8 или не измеряется	да*	средняя
2,9-3,4	нет	средняя
2,9-3,4	да*	высокая
>3,4	не требуется	высокая

Примечание: * — необходимо наличие дополнительных признаков как минимум из 2 разных категорий (со стороны желудочков/ЛА/НПВ и ПП).

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

ции ЛАГ с ССД, а также требует дифференциального диагноза с ИЗЛ (группа III) и ЛВОБ [13, 14]. Крайне низкий уровень DLCO у пациентов с ЛАГ, определенный как 45% от должного, ассоциирован с плохим прогнозом [7]. При анализе газового состава артериальной крови у больных ЛАГ PaO_2 в покое остается в пределах нормы или несколько снижено, $PaCO_2$ снижено вследствие альвеолярной гипервентиляции [44].

ЭхоКГ

Рекомендуется проведение трансторакальной ЭхоКГ всем пациентам с подозрением на наличие ЛГ в качестве скринингового неинвазивного диагностического исследования и в процессе динамического наблюдения [2, 7, 10, 13, 14, 39, 44].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *ЭхоКГ является единственным наиболее информативным неинвазивным диагностическим методом для скрининга больных с подозрением на ЛГ. Вне зависимости от этиологии ЛГ приводит к перегрузке ПЖ давлением и его дисфункции. ЭхоКГ позволяет получить информацию о морфологии правых и левых отделов сердца, функции ПЖ и ЛЖ, состоянии клапанов, а также неинвазивно оценить некоторые гемодинамические параметры (ДЛА, давление в ПП, ударный объем (УО) ПЖ, СВ). ЭхоКГ также является ценным инструментом, с помощью которого возможно выявить причину предполагаемой или уже подтвержденной ЛГ, например, в случаях заболеваний левых отделов сердца или ВПС. Тем не менее, ЭхоКГ не может использоваться для верификации диагноза ЛГ, для этого требуется проведение ЧВКС. У пациентов с установленным диагнозом ЛГ ЭхоКГ показана с целью оценки прогноза (при ЛАГ) и динамического наблюдения за пациентами на фоне проводимой терапии [10, 14, 39, 43, 55].*

Принимая во внимание гетерогенную природу ЛГ и особую геометрию ПЖ, понятно отсутствие единого ЭхоКГ-параметра, который мог бы достоверно свидетельствовать как о наличии ЛГ, так и об этиологии заболевания. В связи с этим требуется комплексное ЭхоКГ-исследование, методические аспекты проведения которого подробно изложены в соответствующих рекомендациях и публикациях [56-60]. Наиболее информативными ЭхоКГ-параметрами для диагностики ЛГ являются пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации (Vmp) и ее производные (пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ТК) и расчетная величина систолического ДЛА (рСДЛА) [61, 62]. С учетом неточности неинвазивной оценки давления в правом предсердии (ПП) с помощью ЭхоКГ [63] и увеличения ошибки измерения при использовании производных переменных от Vmp [64, 65] в настоящих рекомендациях, как и в рекомендациях ЕОК [7], в качестве ключевого параметра для оценки ЭхоКГ — вероятности ЛГ использована Vmp. Вероятностный подход к ЭхоКГ-диагностике ЛГ рекомендуется только при обследовании первичных больных (до подтверждения диагноза). Вероятность у пациента ЛГ оценивается как низкая, средняя или высокая, в зависимости от Vmp (определяется с помощью постоянно-волнового допплеровского исследования) и наличия дополнительных ЭхоКГ-признаков со стороны желудочков сердца, ЛА, а также нижней полой вены (НПВ) и ПП (табл. 4 и 5).

В случае низкой вероятности ЛГ рекомендуется поиск других причин, объясняющих симптоматику у пациента или наблюдение (если таковые не установлены); при средней и высокой — направление к специалисту по ЛГ (рис. 1, Приложение Б1).

Важно оценивать полученные результаты ЭхоКГ в клиническом контексте. Помимо ЭхоКГ-параметров, уровень вероятности ЛГ повышает наличие у больного факторов риска ЛАГ (СтЗСТ, особенно ССД; портальной гипертензии; ВИЧ-инфекции; семейного анамнеза ЛАГ) и ХТЭЛГ (ТЭЛА в анамнезе; наличие имплантированных внутрисосудистых устройств в правых отделах сердца; воспалительных заболеваний кишечника; эссенциальной тромбоцитемии; спленэктомия в анамнезе; гормональная заместительная терапия гормонами щитовидной железы в высоких дозах; наличие злокачественных новообразований), что требует более тщательного подхода к обследованию и наблюдению за этими категориями больных [7]. Несмотря на критику в последнее время в отношении неинвазивной оценки ДЛА с помощью ЭхоКГ, рСДЛА на протяжении де-

Таблица 5

Дополнительные ЭхоКГ-признаки, повышающие уровень вероятности ЛГ в дополнение к измерению Vtp

Желудочки	Легочная артерия	НПВ и ПП
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов >1,0	Время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <105 мс и/или среднесистолическая выемка (зазубрина)	Диаметр НПВ >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% при форсированном вдохе или <20% при спокойном вдохе)
Уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу или в систолу и диастолу)	Скорость потока регургитации на легочном клапане в начале диастолы >2,2 м/с	Площадь ПП >18 см^2 (измеряется в конце систолы)
отношение TAPSE/рСДЛА <0,55 мм/мм рт.ст.	Диаметр легочного ствола больше диаметра корня аорты Диаметр легочного ствола >25 мм	

Примечание: адаптировано [7].

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

сятилетий остается неотъемлемой частью стандартного ЭхоКГ-протокола [56, 66].

Расчет систолического ДЛА (СДЛА) с помощью ЭхоКГ основывается на определении Vtp и использовании упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в ПП. По упрощенному уравнению Бернулли рассчитывается систолический градиент давления между ПЖ и ПП:

ПсГДтк = 4 x Vtp^2,

где ПсГДтк — пиковый систолический градиент давления на ТК (= систолический градиент давления между ПЖ и ПП).

Давление в ПП (ДПП) может быть рассчитано путем измерения диаметра НПВ и его изменения в зависимости от фаз дыхания: диаметр НПВ ⩽2,1 см и спадение на форсированном вдохе >50% свидетельствуют о нормальном давлении в ПП, равном 3 мм рт.ст. (в пределах 0-5 мм рт.ст.), тогда как диаметр НПВ >2,1 см и спадение на форсированном вдохе <50% или <20% при спокойном вдохе говорят о высоком давлении в ПП, равном 15 мм рт.ст. (в пределах 10-20 мм рт.ст.). В случае, когда диаметр НПВ и ее спадение на вдохе не соответствуют обозначенным интервалам, может быть использовано промежуточное значение, равное 8 мм рт.ст. (в пределах 5-10 мм рт.ст.). При отсутствии обструкции на путях оттока из ПЖ (сужения выносящего тракта ПЖ, легочного стеноза, в т.ч. надклапанного) систолическое давление в ПЖ считают условно равным систолическому ДЛА. В этом случае формула для расчета СДЛА следующая: рСДЛА = ПсГДтк + ДПП. Верхний предел нормы рСДЛА находится в диапазоне 35-40 мм рт.ст. [56].

В крупном одноцентовом исследовании [67] с высокими компетенциями в проведении ЭхоКГ на когорте 1695 пациентов (72% из них были с различными формами ЛГ) выявлена хорошая корреляция между рСДЛА по ЭхоКГ с СДЛА по данным ЧВКС. В этом исследовании также была определена пороговая величина рСДЛА =36 мм рт.ст., которая соответствовала срДЛА =25 мм рт.ст. по данным ЧВКС, с хорошими характеристиками для неинвазивного диагностического теста (чувствительность — 87%; специфичность — 79%; прогностическая ценность положительного (91%) и отрицательного (70%) результатов; диагностическая точность — 85% для выявления ЛГ. По данным метаанализа 27 исследований [68], в которых проводилось сравнение рСДЛА и СДЛА по данным ЧВКС, общие чувствительность и специфичность допплер-ЭхоКГ в диагностике ЛГ составили 85% и 74%, соответственно, а отношение правдоподобия положительного результата — 3,2. В случае пороговой величины рСДЛА ⩾35 мм рт.ст. (в субанализ вошло 4 из 27 исследований) чувствительность возросла до 92%, а специфичность составила 65%.

Таким образом, в норме рСДЛА <36 мм рт.ст. При определении рСДЛА следует помнить, как о возможности ее недооценки (малый, либо слишком большой объем трикуспидальной регургитации, несовпадение направления сканирующего ультразвукового луча с направлением потока регургитации и др.), так и переоценки (при большом СВ у пациентов с заболеваниями печени или при серповидноклеточной анемии; неверной оценке пиковой скорости по спектру Vtp) [7, 69].

Пациентам с ранее установленным диагнозом ЛГ в протоколе ЭхоКГ-исследования следует фиксировать наличие признаков ЛГ с указанием величины рСДЛА, что достаточно для первичного звена здравоохранения. В экспертных протоколах ЭхоКГ могут указываться дополнительные расчетные величины ДЛА: срДЛА, рассчитанное как по потоку ТР, так и по потоку ЛР; ДДЛА, а также ДЗЛА, рассчитанное по формуле Nagueh [70]. Вышеуказанный диагностический алгоритм по выявлению ЛГ с помощью ЭхоКГ, к сожалению, не всегда применим для больных с ВПС [43, 71]. Важной составляющей ЭхоКГ-исследования является оценка сократительной функции миокарда ПЖ, которая определяет прогноз

пациентов с ЛГ. Сократительная способность ПЖ оценивается с помощью целого ряда параметров: TAPSE — систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (мм); фракционного изменения площади ПЖ (%), систолической скорости смещения кольца трикуспидального клапана в режиме импульсной тканевой допплерографии (TAPSV или S`, см/с), продольной деформации миокарда свободной стенки ПЖ (стрейн, %; технология спекл-трекинга), а также, потенциально, определения фракции выброса (ФВ ПЖ, %) с помощью 3D-ЭхоКГ. Диагностическое и прогностическое значение имеет желудочково-артериальное сопряжение ПЖ с ЛА (ПЖ-ЛА), которое характеризует физиологическую адаптацию функции ПЖ к изменениям возрастающей нагрузки в сосудах МКК (к сопротивлению выбросу, т.е. к постнагрузке) и является наиболее надежным маркером сократимости миокарда. В рутинном ЭхоКГ исследование сопряжения ПЖ-ЛА рекомендуется оценивать с помощью неинвазивного суррогата этого показателя — отношения TAPSE/рСДЛА (N >0,55) [7].

ЭхоКГ-параметры также вносят существенный вклад в стратификацию риска больных с ЛАГ (Приложение Г1) и дифференциальный диагноз с ЛГ группы II. На ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца указывают признаки увеличения ЛП, систолической/диастолической дисфункции ЛЖ, ГЛЖ и др. При динамическом наблюдении за больными с ЛАГ на фоне ЛАГ-специфической терапии следует обращать внимание не столько на изменение рСДЛА (обычно снижается несущественно), сколько на признаки обратного ремоделирования правых отделов сердца (уменьшение размеров ПП и ПЖ, уменьшение степени трикуспидальной регургитации, индекса эксцентричности ЛЖ), улучшение показателей сократительной способности миокарда ПЖ и увеличение СВ, что будет свидетельством эффективности проводимой терапии [55, 72]. Кроме того, следует иметь в виду, что снижение СДЛА у больных с ЛАГ возможно не только в результате снижения ЛСС на фоне успешной терапии, но и при уменьшении СВ из-за ухудшения сократительной функции ПЖ. В этой связи необходимо оценивать динамику СДЛА у пациентов только в совокупности с данными о сократительной способности ПЖ и СВ.

Рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ пациентам с ЛГ для исключения внутрисердечных шунтов [2, 42, 43].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Выявление ВПС — одна из важных задач в дифференциально- диагностическом алгоритме больного с ЛГ, особенно при подозрении на дефект межпредсердной перегородки по типу дефектов венозного синуса и/или частичный аномальный дренаж легочных вен. Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ остаются септальные дефекты, открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен и другие, в т.ч. сложные, ВПС. Таким образом, ЭхоКГ и, при необходимости КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца и магистральных сосудов применяются для выявления и определения вида ВПС у пациентов с ЛГ.*

Перфузионная сцинтиграфия легких

Рекомендуется проведение сцинтиграфии легких перфузионной в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной пациентам для исключения ХТЭЛГ [2, 10, 14, 34, 39, 73].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Планарная вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является скрининговым методом, позволяющим исключить тромбоэмболический генез ЛГ. Отсутствие дефектов перфузии при нормальной вентиляции позволяет с чувствительностью 90-100% vs 51% в случае проведения компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов и специфичностью 94-100% исключить ХТЭЛГ [74].*

Рекомендуется проведение планарной перфузионной сцинтиграфии легких для исключения ХТЭЛГ при отсутствии КТ-признаков ХТЭЛГ и клинически значимой патологии легких [14, 39, 75].

РКО IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В нашей стране проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких возможно исключительно в ряде федеральных центров, поэтому в большинстве случаев выполняется планарная перфузионная сцинтиграфия легких. Для исключения легочной патологии возможно применение прицельной рентгенографии ОГК или КТ ОГК. В ряде исследований было показано, что однофотонная эмиссионная КТ, совмещенная с КТ легких, превосходит по чувствительности планарную сцинтиграфию легких для исключения тромбоэмболического поражения легочного сосудистого русла [39, 47, 73]. Недавно новая технология — трехмерное магнитно-резонансное перфузионное картирование — показала сопоставимую с перфузионной сцинтиграфией чувствительность при скрининге ХТЭЛГ [76].*

Отсутствие дефектов перфузии при нормальной вентиляции позволяло с чувствительностью 90-100% vs 51% в случае проведения КТ-ангиографии легочных сосудов и специфичностью 94-100% исключить ХТЭЛГ по данным исследования 2007г [74].

В более новых исследованиях (2017-2020гг) при сравнении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии с КТ-ангиографией легочных сосудов и перфузионной КТ легких, выполненной в режиме двухэнергетической КТ, была показана высокая чувствительность (97%) и специфичность КТ в диагностике ХТЭЛГ [77, 78]. Такие же результаты при сравнении перфузионной КТ с вентиляционно-перфузионной сцинтиграфией были получены в рамках исследования PASEP — чувствительность КТ составила 81,3: и 78,9% [79].

При невозможности применения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии возможна ее замена перфузионной КТ в сочетании с КТ-ангиографией легочных сосудов или перфузионной МРТ (при наличии у медицинского учреждения опыта в проведении таких исследований) для подтверждения или исключения диагноза ХТЭЛГ у пациентов с ЛГ неясного генеза.

КТ ОГК и КТ-ангиография легочных сосудов

Рекомендуется проведение КТ ОГК всем пациентам с предполагаемой или подтвержденной ЛГ [2, 10, 14, 35, 39].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *КТ может предоставить важную информацию для пациентов с одышкой и предполагаемой/подтвержденной ЛГ. КТ-признаки, указывающие на наличие ЛГ, включают увеличенный диаметр ЛА, отношение ЛА к аорте >0,9 и увеличение правых отделов сердца [80]. Сочетание трех параметров (диаметр ЛА ⩾30 мм, толщина передней стенки ПЖ ⩾6 мм и отношение ПЖ: ЛЖ ⩾1) позволяет с высокой вероятностью диагностировать ЛГ [81]. Выполнение КТ ОГК позволяет выявить причину ЛГ при наличии признаков паренхиматозного заболевания легких или изменений, характерных для ЛВОБ, к которым относятся центролобулярные затемнения по типу "матового стекла" (которые также могут быть обнаружены при ЛАГ), утолщение междольковых перегородок и лимфаденопатия [80].*

Рекомендуется проведение КТ-ангиографии легочных сосудов всем пациентам с подозрением на ХТЭЛГ, ЛГ неясного генеза для уточнения диагноза и оценки операбельности [2, 10, 14, 35, 39].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *КТ-ангиография легочных сосудов используется для выявления прямых или косвенных признаков ХТЭЛГ. К прямым признакам относятся дефекты наполнения в виде внутрисосудистых тяжей, мелких пристеночных структур по типу мембран, сетей или перетяжек. Среди косвенных признаков можно выделить обеднение контрастирования дистального сосудистого русла легких, неоднородное контрастирование легочной ткани по типу мозаичной перфузии, расширение бронхиальных артерий, наличие межсистемных коллатералей. Точность диагностики повышается при использовании современных томографов с широким детектором, соблюдении стандартов проведения КТ-ангиографии легочных сосудов с предпочтительным выполнением исследования в две фазы: пульмональную (при первом прохождении контрастного средства через правые отделы сердца) и артериальную, что позволяет оценить не только состояние легочных сосудов, но и выявить дополнительные находки, например, наличие тромботических масс в правых отделах сердца. Точность интерпретации результатов зависит от опыта исследователя, в этой связи важную роль играет возможность дистанционной оценки КТ-изображений в экспертных центрах [82, 83]. У пациентов с клинической картиной острой ТЭЛА КТ-ангиография легочных сосудов может помочь обнаружить признаки ХТЭЛГ, включая вышеперечисленные, а также гипертрофию ПЖ, как следствие хронического течения ЛГ [84, 85]. Выявление признаков ХТЭЛГ в этих случаях имеет важное значение, так как может повлиять на тактику ведения пациентов с предполагаемой острой ТЭЛА. Выпот в полости перикарда и заброс контрастированной крови в печеночные вены являются предикторами неблагоприятного прогноза у больных ЛГ [35, 39].*

КТ-ангиография легочных сосудов помогает в определении операбельности пациентов ХТЭЛГ, позволяя оценить локализацию и распространение тромботического поражения: наличие окклюзий основных или долевых ветвей ЛА или преимущественно поражение дистального русла ЛА [77, 86, 87]. КТ ОГК является важным инструментом своевременного диагноза такого грозного осложнения баллонной ангиопластики (БАП) ЛА, как реперфузионный отек легкого [88].

КТ-ангиография легочных сосудов в режиме субтракции дает дополнительную информацию в виде йодных карт, которые отражают перфузию легочной ткани, повышая точность диагностики ХТЭЛГ [77, 86, 87]. Эти методы все чаще используются в рамках научных исследований, однако диагностическая ценность йодных карт при обследовании пациентов с ЛГ пока не установлена.

Рекомендуется проведение КТ-ангиографии легочных сосудов пациентам с ЛГ при подозрении на наличие ВПС и неопределенных результатах ЭхоКГ [2, 10, 14, 35, 39].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *КТ-ангиография легочных сосудов также может быть использована для выявления других сердечно-сосудистых аномалий, включая внутрисердечные шунты, аномальный дренаж легочных вен, открытый артериальный проток и легочные артериовенозные мальформации [14, 42, 43].*

МРТ сердца и магистральных сосудов

Рекомендуется проведение МРТ сердца и магистральных сосудов пациентам с ЛГ для оценки структурно-функциональных изменений ПЖ и ЛА при неинформативности ЭхоКГ и перед постановкой в лист ожидания трансплантации легких/комплекса легкие-сердце [2, 10, 14, 43].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *МРТ сердца и магистральных сосудов точно и воспроизводимо оценивает размер, морфологию и функцию предсердий и желудочков [89-95]. Специальные импульсные последовательности и дополнительная обработка изображений позволяют оценить также параметры деформации ЛЖ и ПЖ. Этот метод не связан с лучевой нагрузкой, что важно при обследовании детей и молодых людей. Специальные импульсные последовательности и дополнительная обработка изо-*

бражений позволяют оценить параметры деформации миокарда ЛЖ и ПЖ. С помощью МРТ сердца и магистральных сосудов можно определять объем кровотока в ЛА, аорте, полых венах, что позволяет рассчитать УО ПЖ, выраженность внутрисердечного шунтирования, объем ретроградного кровотока. Возможность выполнять с помощью магнитно-резонансной ангиографии с контрастированием (одна область) ЛА, оценивать перфузию легких и состояние миокарда по данным отсроченного контрастирования, позволяет за одно исследование получить полную информацию о состоянии сердца и легких. У пациентов с подозрением на ВПС МРТ сердца может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования и КТ. Магнитно-резонансная ангиография с контрастированием (одна область) имеет свои перспективы в изучении сосудистого русла у пациентов с предполагаемой ХТЭЛГ, особенно у беременных при подозрении на хронические тромбозы, молодых пациентов или при наличии противопоказаний к использованию соединений йода (125I).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости

Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) всем пациентам с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [2, 10, 14, 39].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Ультразвуковое исследование брюшной полости должно быть частью комплексного диагностического обследования пациентов с впервые диагностированной ЛГ, особенно при подозрении на заболевание печени. Основной задачей является поиск патологии печени и/или портальной гипертензии или портокавального шунтирования (мальформация Абернети). При прогрессировании ЛГ у пациентов может развиваться вторичная дисфункция печени и почек [96, 97]. При неясных результатах ультразвукового исследования применяют МРТ органов брюшной полости, МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ органов брюшной полости, КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием.*

Не рекомендуется проведение биопсии легких при бронхоскопии или открытой биопсия легкого для верификации ЛАГ [2, 10, 14, 42].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 53)

Тест с 6-минутной ходьбой

Всем пациентам с ЛГ рекомендуется проведение теста с 6-минутной ходьбой (ТШХ) для оценки физической работоспособности в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. [2, 10, 14, 39, 43, 94].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *ТШХ является наиболее простым методом оценки физической работоспособности пациентов, дополняется оценкой выраженности одышки по Боргу, данными пульсоксиметрии в покое и по завершению теста [10, 14, 44]. Дистанция в ТШХ являлась первичной конечной точкой в большинстве РКИ по изучению эффективности ЛАГ-специфической терапии [2, 7, 98]. Однако в метаанализе 22 РКИ не выявлено достоверной связи между увеличением дистанции в ТШХ и долгосрочным прогнозом пациентов, включая смертность от всех причин, потребность в госпитализации по поводу ухудшения ЛГ, трансплантации легких или комплекса сердце-легкие [99].*

Эргоспирометрия

Рекомендуется проведение эргоспирометрии всем пациентам с ЛГ для оценки физической работоспособности в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. [2, 7, 10, 14, 39, 43].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Эргоспирометрия является важным инструментом для оценки патофизиологических механизмов, приводящих к снижению толерантности к физической нагрузке [100-102]. Количественная оценка потребления кислорода в условиях эргоспирометрии остается интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем. Пациенты ЛАГ имеют типичную картину с низким парциальным давлением углекислого газа в конце выдоха ($PETCO_2$), высоким вентиляционным эквивалентом по углекислому газу (VE/VCO_2), низкими кислородным пульсом (VO_2/ЧСС) и пиковым потреблением кислорода (VO_{2peak}) [100, 101]. Считается, что нормальная величина VO_{2peak} позволяет исключить диагноз ЛАГ [102]. Выявление паттерна как при ЛАГ у пациентов ХОБЛ или патологией левых отделов сердца указывает на легочную сосудистую болезнь [103].*

ЧВКС

Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с подозрением на наличие ЛАГ или ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [2, 7, 10, 14, 39, 43].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется проводить ЧВКС пациентам с ЛГ в условиях экспертного центра ввиду сложности выполнения и потенциального риска осложнений, связанных с процедурой [2, 7, 10, 14, 104].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *ЧВКС позволяет верифицировать диагноз и оценить тяжесть пациентов и прогноз заболевания, являясь "золотым стандартом" диагностики ЛГ [44, 47]. Проведение ЧВКС ввиду сложности выполнения и потенциальных рисков для пациента, связанных с процедурой, должно осуществляться в экспертных центрах [104]. Процедура ЧВКС инвазивная, однако риск развития серьезных осложнений при ее выполнении в экспертных центрах довольно низкий (смерт-*

Таблица 6

Гемодинамические параметры, полученные во время проведения ЧВКС [7]

Параметр	Нормальные значения
Измеряемые параметры	
Среднее давление в правом предсердии	2-6 мм рт.ст.
Систолическое давление в легочной артерии	15-30 мм рт.ст.
Диастолическое давление в легочной артерии	4-12 мм рт.ст.
Среднее давление в легочной артерии	8-20 мм рт.ст.
Давление заклинивания в легочной артерии	≤15 мм рт.ст.
Сердечный выброс	4-8 л/мин
Насыщение кислородом смешанной венозной крови (SvO_2)	65-80%
Насыщение артериальной крови кислородом (SaO_2)	95-100%
Системное артериальное давление	120/80 мм рт.ст.
Расчетные параметры	
Легочное сосудистое сопротивление[1]	0,3-2 ед. Вуда
Индекс легочного сосудистого сопротивления	3-3,5 ед. Вуда х м^2
Общее легочное сопротивление[2]	<3 ед. Вуда
Сердечный индекс	2,5-4,0 л/мин/м^2
Ударный объем	60-100 мл
Податливость легочной артерии[3]	>2,3 мл/мм рт.ст.

Примечание: для расчетных параметров используются следующие формулы: [1] — легочное сосудистое сопротивление (ЛСС): срДЛА-ДЗЛА/СВ, [2] — общее легочное сопротивление: срДЛА/СВ, [3] — податливость легочной артерии: УО/(СДЛА-ДДЛА) [7].

ность, связанная с процедурой (0,055%). При наличии образования или тромба, любых имплантированных устройств в правых отделах сердца, острой инфекции или необъяснимой лихорадки проведение ЧВКС противопоказано. Соотношение риска и пользы должно оцениваться индивидуально перед каждым исследованием. Наиболее опасным осложнением ЧВКС является перфорация ЛА.

Интерпретация результатов ЧВКС должна проводиться в контексте клинической картины и данных, полученных при проведении других диагностических исследований, в особенности ЭхоКГ. Инвазивная диагностика проводится с целью подтверждения диагноза ЛАГ, оценки степени нарушения гемодинамики, а также для проведения вазореактивного теста у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов для решения вопроса о выборе патогенетической терапии и оценки ее эффективности [7, 105].

Рекомендуется проведение ЧВКС согласно стандартизированным протоколам с измерением всех показателей гемодинамики [7, 10].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *ЧВКС проводится в положении лежа на спине, с постоянным мониторингом основных физиологических параметров. Внешний преобразователь давления (трансдьюсер) должен быть обнулен в положении пациента лежа на спине на уровне среднегрудной линии, которая рассчитывается как половина расстояния между передней грудинной линией и поверхностью кровати и соответствует уровню ЛП у большинства пациентов [106]. Среди имеющихся вариантов венозного доступа наиболее безопасным представляется кубитальный [107].*

Для комплексной оценки гемодинамики необходимо измерить следующие параметры: среднее ДПП, ДЛА (систолическое, диастолическое, среднее), ДЗЛА, СВ (оценка методом термодилюции или по Фику в случаях наличия системно-легочных шунтов), сердечный индекс (СИ), УО, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной крови, а также крови из верхней полой вены для исключения системно-легочных шунтов (табл. 6). СИ необходимо измерять методом термодилюции или прямым/непрямым методом Фика [7, 108, 109].

Наиболее широко в клинической практике используется метод термодилюции ввиду его простоты и быстроты выполнения, однако, он часто демонстрирует значительную погрешность у больных ЛГ с низким СВ, наличием выраженной трикуспидальной недостаточности и недостаточности клапана ЛА или при наличии патологического сброса крови при ВПС. Погрешности измерения СВ в этих случаях связана с тем, что создаются условия, при которых температура крови, регистрируемая датчиком, быстрее возвращается к исходной, имитируя высокий СВ. Тем не менее в настоящее время основным методом измерения СВ остается термодилюция. Для выполнения расчетов прямым методом Фика требуется прямое измерение потребления кислорода, которое малодоступно в широкой практике. При непрямом методе Фика используется показатель должной потребности в кислороде, которая рассчитывается про-

граммой с учетом роста и веса пациента. Такой подход приемлем, однако достоверность метода в этом случае несколько снижается [108-110].

Все измерения, включая ДЗЛА, должны проводиться в конце нормального выдоха (без маневра задержки дыхания). Наибольшую техническую сложность и, при этом ценность, при проведении ЧВКС представляет определение ДЗЛА, которое является отражением давления в посткапиллярном легочном русле. Нормальное ДЗЛА колеблется от 6 до 12 мм рт.ст. Уровень ДЗЛА >15 мм рт.ст. считается пороговой величиной, указывающей на патологию левых отделов сердца различной этиологии с повышением давлением в легочных венах. Для измерения параметров центральной гемодинамики и, в частности, ДЗЛА используется многофункциональный катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Баллон позволяет катетеру продвигаться с током крови в ЛА до достижения заклинивания в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление [110]. У пациентов со значимыми изменениями внутригрудного давления во время дыхательного цикла (например, при ХОБЛ, ожирении, при выполнении нагрузочной пробы) целесообразно усреднить данные, по крайней мере, за три-четыре дыхательных цикла.

Рекомендуется измерение конечно-диастолического давления в ЛЖ при невозможности определения ДЗЛА при ЧВКС с ЛГ [7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *На результаты измерения ДЗЛА влияют внутригрудные колебания давления во время дыхательного цикла, которые могут быть особенно выражены у пациентов с сопутствующими заболеваниями легких, или неадекватное позиционирование катетера Сван-Ганса при выраженной дилатации ЛА. Поэтому при неопределенности в отношении точности измерения, следует рассмотреть вопрос о ретроградной катетеризации левых отделов сердца с измерением конечно-диастолического давления в ЛЖ или проведения пробы с водной нагрузкой [44, 111, 112].*

Рекомендуется выполнение диагностической ЧВКС с расчетом гемодинамики методом Фика пациентам с ВПС для оценки операбельности [2, 7, 14, 40, 43, 108].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В процессе ЧВКС необходимо осуществлять забор артериальной (из периферической артерии или левых камер сердца), венозной крови из ПП и смешанной венозной крови (из ЛА) с определением газового состава крови в условиях дыхания атмосферным воздухом и в отсутствии ингаляции кислорода. При подозрении на аномальный дренаж легочных вен дополнительно должен быть осуществлен забор крови для оксиметрии из верхней и НПВ. Сатурация кислорода в смешанной венозной крови (SvO_2) >75% увеличивает вероятность наличия лево-правого сброса крови и наличия у пациента ВПС [113, 114].*

Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с патологией левых отделов сердца (группа II) или патологией легких (группа III) перед трансплантацией сердца, легких или комплекса сердце-легкие [2, 7, 10, 14, 111].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть возможность проведения ЧВКС у пациентов с подозрением на патологию левых отделов сердца (группа II) или патологией легких (группа III) при неэффективности стандартной терапии для дифференциального диагноза и выбора стратегии лечения [2, 7, 10, 14, 111].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется проведение ЧВКС у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ для оценки эффективности лечения [2, 7, 10, 14, 35, 39].

ESC IIaC (УУР С, УДД 5)

Вазореактивные тесты при ЧВКС

Рекомендуется проведение вазореактивного теста в процессе ЧВКС пациентам с ИЛАГ/НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств или токсинов для определения потенциальной эффективности лечения БКК [2, 7, 10, 14, 115].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Рекомендуется применять следующие критерии положительного вазореактивного теста — снижение срДЛА на ⩾10 мм рт.ст. при достижении абсолютных значений ⩽40 мм рт.ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся СВ [2, 7, 10, 14, 115].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Критериев положительного вазореактивного теста достигают не более 10% пациентов с ИЛАГ [115]. По данным российского регистра, доля пациентов ИЛАГ с положительным тестом на вазореактивность составила 18% [21]. При отрицательном вазореактивном тесте или невозможности выполнения вазореактивного теста терапия БКК не показана.*

Рекомендуется проведение вазореактивного теста в процессе ЧВКС в экспертных центрах ЛГ в связи со сложностью выполнения и интерпретации данных [7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

При проведении вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств или токсинов рекомендуется применение ингаляционного оксида азота или #илопроста [7, 10, 14, 116, 117].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При проведении вазореактивного теста в качестве вазодилататора рекомендуется использовать ингаляционный NO или ингаляционный илопрост [115, 116].*

Проведение вазореактивного теста при проведении ЧВКС не рекомендуется пациентам с ассоци-

ированными формами ЛАГ (за исключением группы с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств или токсинов), а также при ЛГ другой этиологии [2, 7, 10, 14, 118].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

При проведении вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств или токсинов не рекомендуется использовать БКК и кислород [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Проба с водной нагрузкой при ЧВКС

При обследовании пациентов с прекапиллярной ЛГ в случае подозрения на наличие посткапиллярного компонента в индивидуальном порядке следует рассмотреть проведение пробы с водной нагрузкой [2, 7, 111].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Проба с водной нагрузкой позволяет диагностировать диастолическую дисфункцию ЛЖ у больных с ДЗЛА <15 мм рт.ст. при наличии объективных данных, указывающих на патологию левых отделов сердца. У пациентов с заболеванием левых отделов сердца ДЗЛА может снижаться <15 мм рт.ст. на фоне приема диуретиков. Для проведения дифференциального диагноза между ЛАГ и ЛГ вследствие диастолической дисфункции ЛЖ применяется проба с водной нагрузки в виде быстрого введения (5-10 мин) 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида** с повторным измерением ДЗЛА. Повышение ДЗЛА >18 мм рт.ст. указывает на СНсФВ [111]. Однако в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие безопасность и диагностическую ценность такого подхода, что ограничивает его рутинное применение.*

Селективная ангиопульмонография

Рекомендуется проведение селективной ангиографии ЛА (ангиопульмонография) при обследовании пациентов с ХТЭЛГ или обструкцией ЛА другой этиологии для оценки операбельности в условиях экспертного центра [2, 10, 14, 35, 39].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Проведение селективной ангиографии ЛА (ангиопульмонография) при ЧВКС является обязательным этапом инвазивного обследования для определения типа поражения и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения пациента. Выполнять селективную ангиографию ЛА (ангиопульмонографию) следует поочередно в прямой и боковой проекциях в режиме дигитальной субтракции, что позволяет оценить наличие зон снижения периферической перфузии, оценить объем и тип поражения (проксимальный или дистальный) [10, 14, 35, 119]. Селективная ангиография ЛА (ангиопульмонография) необходима для визуализации артериовенозных мальформаций легких и некоторых ВПС (открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен) для обсуждения возможности хирургического лечения [40 ,43, 120].*

Коронарография

Рекомендуется проведение коронарографии пациентам с ЛГ при наличии симптомов стенокардии или факторов риска ишемической болезни сердца, в плане дообследования перед легочной эндартерэктомией или трансплантацией легких [2, 7, 10, 14, 39, 43].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Полисомнография и кардиореспираторное мониторирование

Рекомендуется проводить полисомнографию или суточное кардиореспираторное мониторирование пациентам с ЛГ при подозрении на наличие нарушений дыхания во сне или альвеолярной гиповентиляции [2, 7, 10, 14].

РКО IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Распространенность ночной гипоксемии и нарушения дыхания во сне среди пациентов с ЛАГ достигает 89%, что подчеркивает важность диагностики и коррекции этих состояний [44, 121]. У пациентов с синдромом гиповентиляции на фоне ожирения (синдром Пиквика) и при сочетании ХОБЛ с синдромом обструктивного апноэ сна ЛГ встречается часто (группа III) и, как правило, ассоциирована с дисфункцией ПЖ и плохим прогнозом. В этой подгруппе пациентов эффективна терапия положительным давлением в дыхательных путях, позволяющая в ряде случаев практически нормализовать показатели гемодинамики МКК [121, 122].*

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Генетическое обследование

Пациентам с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме препаратов, подавляющих аппетит, (анорексигены), а также бессимптомным родственникам первой линии пациентов ЛАГ с выявленными мутациями следует рассмотреть проведение идентификации генов, идентификации генов методом полимеразной цепной реакции (генетическое тестирование) в индивидуальном порядке [2, 7, 10].

РКО IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Учитывая низкую доступность для пациентов ЛАГ в нашей стране, генетическое обследование рассматривается в качестве дополнительного метода обследования. В плане генетического консультирования осуществляется идентификация генов, идентификация генов методом полимеразной цепной реакции — скрининг мутаций BMPR2, ACVRL1, ENG и более редких мутаций (KCNK3, CAV1) [11, 12]. Пациентов со спорадической или семейной формой ЛВОБ/ЛКГ следует обследовать на наличие EIF2AK4-мутаций. При выявлении биаллельной EIF2AK4-мутации возможно подтвердить диагноз ЛВОБ/ЛКГ без гистологического исследования [88].*

Ввиду возможного влияния результата тестирования на психологическое состояние больного консультирование пациентов проводится мультидисциплинарной

командой, включающей специалиста по ЛГ, медицинского генетика, медицинского психолога. Все пациенты со спорадическими (ИЛАГ) и семейными формами ЛАГ; ЛАГ при приеме препаратов, угнетающих аппетит (анорексигенные средства) должны быть проинформированы о возможности наследственного заболевания и о повышенном риске развития ЛАГ у членов семьи в случае носительства мутации [2, 7, 11]. При невозможности идентификации генов, идентификации генов методом полимеразной цепной реакции (генетическое тестирование) члены семьи должны быть проинформированы о ранних признаках и симптомах ЛАГ для своевременного установления диагноза [10].

2.5.2. Диагностический алгоритм

Алгоритм обследования пациентов с одышкой и другими симптомами/признаками, вызывающими подозрение на наличие ЛГ, включает первичное обследование по месту жительства с целью отбора пациентов для специализированного дообследования в экспертном центре (рис. 1, Приложение Б). Российские эксперты адаптировали диагностический алгоритм рекомендаций ESC/ERS 2022г с учетом особенностей клинической практики в нашей стране. Пациенты с высоким риском ЛАГ (СтЗСТ, ВПС, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция) или ХТЭЛГ (перенесенная ТЭЛА, наличие факторов риска), при наличии средней/высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ должны незамедлительно направляться в экспертный центр [14, 21].

Для улучшения ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, как заболеваний с крайне неблагоприятным прогнозом, применяется комплексный подход: (1) скрининг в бессимптомных группах высокого риска, включая пациентов с ССД (распространенность: 5-19%), носителей мутации *BMPR2* (14-42%), ближайших родственников пациентов с НЛАГ, пациентов, проходящих обследование перед трансплантацией печени (2-9%) [7]; (2) раннее выявление у пациентов с симптомами в группах риска: при портальной гипертензии [123], ВИЧ-инфекции (0,5%) [124], СтЗСТ без ССД, при которых отмечаются низкие показатели распространенности ЛАГ, что обосновывает отсутствие необходимости скрининга у бессимптомных больных [125].

Системная склеродермия

Рекомендуется проведение ежегодной оценки риска развития ЛАГ у пациентов с ССД [7, 14, 125].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Факторы риска ЛАГ при ССД включают: (1) клинические и демографические факторы (одышка, сухость кожи, синдром Рейно, дигитальные язвы, пожилой возраст, мужской пол); (2) результаты обследования (повышение титра антинуклеарных антител, легкая степень ИЗЛ, снижение DLCO, повышение соотношения форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) к DLCO или исследование уровня NT-proBNP в крови [126, 127].*

У взрослых пациентов с длительностью ССД >3 лет при ФЖЕЛ ⩾40% и DLCO <60%, для выявления бессимптомной ЛАГ рекомендуется использовать алгоритм DETECT [128].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

У пациентов с ССД следует оценивать риск ЛАГ на основании анализа выраженности одышки, данных ЭхоКГ, исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследования уровня NT-proBNP в крови [126, 127].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Разработано несколько алгоритмов скрининга с использованием комбинации клинических признаков, данных ЭхоКГ, исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследования уровня NT-proBNP в крови, для отбора пациентов ССД, требующих проведения ЧВКС [128]. Программы скрининга позволяют выявить ЛАГ на ранних стадиях заболевания при менее выраженных гемодинамических нарушениях и достижении лучшей выживаемости пациентов [129, 130]. Применение модели, включающей клинические симптомы, DLCO и уровень NT-proBNP, позволяет выявить пациентов с крайне низкой вероятностью ЛАГ, которые не требуют дальнейшего обследования [7].*

У пациентов с перекрестными заболеваниями соединительной ткани следует рассмотреть ежегодную оценку риска развития ЛАГ [7].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Группы риска ЛАГ

Рекомендуется проведение ежегодного скрининга у носителей мутаций, вызывающих ЛАГ, и у ближайших родственников пациентов с НЛАГ [7].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В перечне мутаций, которые ассоциированы с развитием ЛАГ опыт скрининга, как правило, ограничивается носителями мутации BMPR2 с риском развития ЛАГ в течение жизни 20% при более высокой пенетрантности при носительстве у женщин (42%) по сравнению с мужчинами (14%) [131]. Бессимптомным родственникам с выявленными мутациями, вызывающими ЛАГ, наиболее часто с целью скрининга предлагается ежегодная ЭхоКГ [25, 26]. Скрининговый алгоритм включает ЭКГ, исследование уровня NT-proBNP в крови, исследование диффузионной способности легких, ЭхоКГ, эргоспирометрию и, при необходимости, ЧВКС [132].*

Рекомендуется проведение скрининга пациентам через 3-6 мес. после коррекции ВПС с помощью клинической оценки, ЭхоКГ и ЭКГ и в ходе долгосрочного наблюдения [14, 21].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Пациентам, направленным на трансплантацию печени, рекомендуется проведение ЭхоКГ для скрининга ЛГ [14, 21].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

У пациентов с симптомами ЛГ при наличии СтЗСТ, портальной гипертензии, ВИЧ инфекции следует рассмотреть проведение ЭхоКГ, исследование NT-proBNP в крови, исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков и/или эргоспирометрии для скрининга ЛАГ [7].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Скрининг проводится для выявления бессимптомных лиц из группы риска ЛАГ. Инструменты, используемые для скрининга ЛГ, включают ЭКГ, ЭхоКГ [7]. При СтЗСТ без ССД возможно применять соотношение ФЖЕЛ/DLCO и данные эргоспирометрии [7, 125]. Среди лабораторных тестов следует применять исследование уровня NT-proBNP в крови [7].*

ХТЭЛГ

Пациентам с персистирующей или впервые возникшей одышкой или ухудшением переносимости физической нагрузки после перенесенной ТЭЛА рекомендуется проведение дальнейшего диагностического обследования для исключения ХТЭБЛ или ХТЭЛГ [7, 14, 119].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Подходы к раннему выявлению ХТЭЛГ после острой ТЭЛА основаны на выявлении пациентов с повышенным риском развития заболевания [35]. Дальнейшее диагностическое обследование целесообразно у бессимптомных пациентов с факторами риска ХТЭЛГ через 3-6 мес. после перенесенной ТЭЛА [39, 119].*

Рекомендуется незамедлительное направление в экспертный центр пациентов с симптомами ЛГ после перенесенной ТЭЛА при наличии дефектов перфузии легких спустя 3 мес. эффективной антикоагулянтной терапии после оценки результатов ЭхоКГ, уровня BNP/NT-proBNP и/или эргоспирометрии [7].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с персистирующей или вновь возникшей одышкой после ТЭЛА применяются ЭхоКГ для оценки вероятности ЛГ и сцинтиграфия легких перфузионная для выявления стойких дефектов перфузии. При подозрении на ХТЭЛГ ЭхоКГ является методом первой линии для пациентов с симптомами [47, 121]. Стойкие дефекты перфузии после острой ТЭЛА сохраняются почти у 50% пациентов, однако их клиническая значимость остается неясной [7, 35, 132]. У пациентов с симптомами при доказанном тромботическом поражении ЛА диагностируется ХТЭЛГ или ХТЭБЛ при отсутствии ЛГ [81].*

Появляются данные о возможности использования компьютерно-томографической ангиографии легочных сосудов, МРТ легких, МРТ ОГК. Для исключения ХТЭЛГ могут быть использованы Лейденские критерии с целью обоснования дальнейшего обследования [35, 133]. Эргоспирометрия позволяет выявить характерные признаки ограничения физической работоспособности. Для раннего выявления ХТЭЛГ оптимально обследование пациентов с симптомами через 3-6 мес. после острой ТЭЛА, что совпадает с рутинной оценкой после начала антикоагулянтной терапии, однако может рассматриваться и более ранняя оценка у пациентов с клиническим ухудшением [35]. Пациентам с симптомами ЛГ после острой ТЭЛА следует проводить комплексные программы скрининга, хотя до настоящего времени оптимальная стратегия остается неопределенной, что требует проведения международных многоцентровых исследований [7].

Алгоритм

Шаг 1 (подозрение). Пациентов с подозрением на наличие ЛГ консультируют врачи общей практики, врачи-терапевты, врачи-кардиологи, врачи-пульмонологи, врачи-ревматологи. Начальная оценка включает сбор медицинского (в т.ч. семейного) анамнеза, тщательный физикальный осмотр (включая измерение артериального давления на периферических артериях, частоты сердцебиения и пульсоксиметрии), регистрацию ЭКГ в покое, прицельную рентгенографию ОГК, исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное), лабораторные тесты.

ЛГ может быть выявлена случайно при выполнении трансторакальной ЭхоКГ по другим показаниям. Как основной инструмент скрининга, ЭхоКГ позволяет определить вероятность наличия ЛГ. Пациентам с факторами риска развития ЛАГ или ХТЭЛГ при низкой вероятности ЛГ показано динамическое амбулаторное наблюдение по месту жительства с периодическим выполнением ЭхоКГ. У пациентов без значимых факторов риска ЛАГ/ХТЭЛГ при средней и высокой вероятности ЛГ должно быть продолжено обследование по месту жительства. Пациенты с факторами риска ЛАГ при средней или высокой вероятности ЛГ должны незамедлительно направляться в экспертный центр для дообследования, в т.ч. на основании заключения телемедицинской консультации специалиста экспертного центра.

Шаг 2 (выявление). Второй этап включает традиционное обследование легких и сердца. ЭхоКГ и эргоспирометрия позволяют диагностировать патологию левых отделов сердца, митрального/аортального клапанов (группа II). При проведении прицельной рентгенографии ОГК, исследования диффузионной способности легких, исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, КТ ОГК с внутривенным болюсным контрастированием выявляются заболевания легких (группа III). Для скрининга ХТЭЛГ проводится сцинтиграфия легких перфузионная и сцинтиграфия легких вентиляционная. Больные с наличием перфузионных дефектов при отсутствии нарушений вентиляции и/или изменений легочной паренхимы на КТ ОГК должны напрямую направляться в экспертный центр для дообследования в плане ХТЭЛГ и оценки операбельности [35].

Шаг 3 (верификация). Пациенты должны быть направлены в экспертный центр для дальнейшего обследования в следующих ситуациях: (1) при средней/высокой вероятности ЛГ; (2) при наличии факторов риска ЛАГ или ТЭЛА в анамнезе. При наблюдении за пациентами следует выявлять признаки клинического ухудшения, связанные с худшими исходами и требующие срочного вмешательства — быстрое прогрессирование симптоматики (ФК III/IV (ВОЗ)), клинические признаки дисфункции ПЖ, обмороки, признаки низкого СВ, тяжелые аритмии, нарушение или ухудшение гемодинамического статуса (гипотония, тахикардия).

В ходе комплексного обследования в экспертном центре проводится дифференциальная диагностика для установления клинической группы ЛГ, а также инвазивная оценка для определения гемодинамического типа ЛГ и, при необходимости, вазореактивного теста при ЧВКС [10, 13, 14]. В экспертном центре ЛГ анализируются результаты ранее выполненных исследований, при необходимости ключевые исследования должны быть проведены повторно.

Пациентам с прекапиллярной ЛГ проводится дополнительная диагностика для верификации группы I (ЛАГ) и группы V (другие редкие состояния). В сложных клинических ситуациях и при оценке операбельности пациентов с ВПС и ХТЭЛГ необходимо провести консилиум мультидисциплинарной команды специалистов, включающей врачей-рентгенологов и врачей-сердечно-сосудистых хирургов [39, 43].

2.5.3. Оценка тяжести заболевания и прогноза

Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ с определением риска смертности на основании комплексного анализа данных клинического статуса, функциональных тестов, ЭхоКГ, исследования уровня NT-proBNP в крови, гемодинамических показателей у всех пациентов с впервые установленным диагнозом и в процессе динамического наблюдения каждые 6-12 мес. [2, 5, 7, 10, 14].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *На основании комплексного обследования с применением многофакторной модели стратификации у всех пациентов ЛАГ следует определить статус риска как низкий, промежуточный и высокий соответственно при оценочной годичной смертности <5%, 5-20% и >20%, соответственно (Приложение Г1) [7]. Данные современных регистров показали, что наблюдаемые показатели смертности в течение 1 года в группах промежуточного и высокого риска превышают ранее прогнозируемые [134, 135]. Критериями низкого риска являются ФК I или II (ВОЗ) при дистанции в ТШХ >440 м, давлении в ПП <8 мм рт.ст. и СИ ⩾2,5 л/мин/м^2 [5]. Группа промежуточного риска представлена пациентами ФК III (ВОЗ) с умеренно сниженной физической активностью и признаками дисфункции ПЖ без клинических проявлений правожелудочковой СН. Высокий риск смертности следует прогнозировать у пациентов ФК III-IV (ВОЗ) с прогрессирующим течением ЛАГ, проявлениями правожелудочковой СН и вторичной дисфункцией других органов. Известно, что показатели могут относиться к разным категориям риска, что определяет выбор тактики лечения.*

В рекомендациях ESC/ERS 2022г реализован подход повторной стратификации риска у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, с учетом того факта, что 60-70% больных сохраняют промежуточный риск [7]. Выделение когорт пациентов промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска смертности позволяет в зарубежной практике рассматривать подходы к эскалации специфической терапии. В российской практике до настоящего времени не зарегистрированы парентеральные аналоги ПЦ, что не позволяет использовать предложенный алгоритм стратификации риска с целью оптимизации терапии.

Клиническая оценка предоставляет важную информацию для определения тяжести ЛАГ у пациентов с установленным диагнозом. При динамическом наблюдении следует учитывать наличие обмороков, кровохарканья, болей в груди, признаков правожелудочковой СН. При физикальном осмотре проводятся измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердцебиения, наличие цианоза и расширения яремных вен, отеков, асцита, плеврального выпота. ФК (ВОЗ) остается одним из наиболее важных предикторов выживаемости пациентов с ЛАГ как при установлении диагноза, так и при динамическом наблюдении, ухудшение которого требует дообследования для выявления причины/причин клинического ухудшения [10, 14, 136, 137].

ТШХ является наиболее доступным методом оценки физической работоспособности пациентов, однако достоверной связи между увеличением дистанции в ТШХ и долгосрочным прогнозом пациентов, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу клинического ухудшения ЛАГ, трансплантации легких или комплекса сердце-легкие, по данным 22 клинических исследований, не выявлено [98]. Вместе с тем, установлены пороговые значения дистанции в ТШХ, указывающие на наихудшую и наилучшую годичную выживаемость пациентов с ЛАГ <165 м и >440 м, соответственно [138]. В ряде исследований показано, что оценка частоты сердечных сокращений и сатурации периферической крови при пульсоксиметрии в динамике может улучшить прогностическую значимость метода [138-140].

Количественная оценка потребления кислорода при эргоспирометрии остается наиболее точным интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем, и может

быть использована для оценки степени тяжести ЛАГ и прогноза [100-102]. Проведение эргоспирометрии возможно исключительно в экспертных центрах, что ограничивает широкое применение в рутинной практике.

Визуализация сердца играет важную роль при наблюдении за пациентами с ЛАГ. Ряд ЭхоКГ- и МРТ-параметров с прогностическим значением, позволяют контролировать функцию ПЖ в динамике (Приложение Г1). В протоколе МРТ сердца для стратификации риска следует использовать следующие параметры, которые указывают на низкий, средний, высокий риск смертности: ФВ ПЖ >54%; 37-54%; <37%, соответственно; ударный индекс >40 мл/м^2; 26-40 мл/м^2; <26 мл/м^2, соответственно; индекс конечно-систолического объема ПЖ <42 мл/м^2; 42-54 мл/м^2; >54 мл/м^2, соответственно [7]. В отличие от ЭхоКГ, данные МРТ сердца и магистральных сосудов возможно оценивать исключительно в экспертных центрах, что ограничивает широкое применение метода в рутинной практике.

Наиболее сильной прогностической значимостью у пациентов с ЛАГ обладают гемодинамические показатели — давление в ПП, СИ и SvO_2 [2, 7, 137, 138]. Давление в ПП дает косвенное представление о выраженности дисфункции ПЖ. Величина СИ зависит от УО и отражает то количество оксигенированной крови, которое возвращается из легких в левые отделы сердца. СрДЛА не входит в перечень прогностически значимых гемодинамических показателей, поскольку его снижение может быть следствием дисфункции ПЖ. Улучшение клинического состояния больного с ЛАГ крайне редко приводит к нормализации или снижению срДЛА. Исключение составляют пациенты с положительным вазореактивным тестом, получающие терапию БКК [115]. Среди оценки биомаркеров наибольшее значение имеет исследования уровня NT-proBNP в крови, уровень которого коррелирует с гемодинамическими показателями и структурно-функциональными изменениями ПЖ у пациентов ЛАГ [2, 7, 10, 14].

Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ с определением риска смертности у всех пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, на основании анализа ФК (ВОЗ), дистанции в ТШХ, BNP/NT-proBNP, и, при необходимости, дополнительных параметров визуализации правых отделов сердца и гемодинамики, в процессе динамического наблюдения каждые 3-6 мес. с целью своевременной эскалации терапии [7].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Неинвазивный метод оценки риска, основанный на использовании трех критериев: ФК I-II (ВОЗ), дистанция в ТШХ >440 м и NT-proBNP <300 нг/л/BNP <50 нг/л, для выявления пациентов ЛАГ, достигающих и сохраняющих статус очень низкого риска [136, 141]. Число критериев низкого риска точно предсказывало бессобытийную выживаемость и позволяло идентифицировать когорту пациентов с низким риском смертности от любых причин по данным французского регистра и у впервые выявленных пациентов в регистре COMPERA. При наличии трех критериев низкого риска у пациентов с впервые выявленной ЛАГ наблюдался наиболее благоприятный долгосрочный прогноз. В процессе динамического наблюдения при необходимости уточнения риска следует применять оценку дополнительных параметров визуализации сердца и гемодинамики.*

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

В современной стратегии ведения пациентов ЛАГ следует выделять общие рекомендации, поддерживающую и специфическую терапию [2, 7, 10, 14]. Если применение препаратов поддерживающей терапии не оказывает влияния на выживаемость пациентов с ЛАГ, то препараты патогенетического действия способствуют увеличению продолжительности жизни пациентов, снижению потребности в госпитализациях и увеличению времени до клинического ухудшения и трансплантации [24-26, 42].

Назначение ЛАГ-специфической терапии рекомендуется пациентам ЛАГ со срДЛА ⩾25 мм рт.ст. и ЛСС ⩾3 ед. Вуда в соответствии с доказательной базой по применению препаратов [7, 10, 14].

РКО IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Согласно современным критериям, диагноз ЛАГ устанавливается при срДЛА >20 мм рт.ст. и ЛСС >2 ед. Вуда [7]. Однако эффективность препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, в настоящее время доказана исключительно у пациентов со срДЛА ⩾25 мм рт.ст. и ЛСС ⩾3 ед. Вуда. При высоком риске развития ЛАГ, например, пациентов с ССД или родственников первой линии больных НЛАГ следует направить в экспертный центр ЛГ для обследования с целью ранней диагностики ЛГ и выбора оптимальной тактики лечения. Пациентам со срДЛА 21-24 мм рт.ст. и ЛСС 2,1 до 2,9 ед. Вуда при наличии симптомов ЛГ следует проводить динамическое наблюдение, включающее ЭхоКГ и ТШХ, решение о проведении ЧВКС принимается на индивидуальной основе.*

В качестве цели терапии пациентов ЛАГ рекомендуется использовать достижение и поддержание профиля низкого риска в результате проводимой специфической терапии [7, 10, 14].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

У пациентов с ЛАГ установленной этиологии, при наличии сопутствующих заболеваний оптимизация терапии должна быть рассмотрена в индивидуальном порядке с учетом того, что достижение профиля низкого риска не всегда возможно [7].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 5)

3.1. Общие рекомендации

При установлении диагноза ЛАГ и в ходе наблюдения за пациентами следует обсуждать индивидуальный режим ежедневной физической активности, планирование семьи, контрацепцию и постменопаузальную гормонозаместительную терапию, подготовку к плановым хирургическим вмешательствам, профилактику инфекционных заболеваний, психосоциальную поддержку, путешествия, приверженность лекарственной терапии и необходимость наблюдения специалистами экспертного центра ЛГ [2, 7, 44, 121]. Примерно у 35% пациентов с ЛАГ развиваются тревожные состояния, панические атаки и депрессия, которые тесно взаимосвязаны с тяжестью симптоматики ЛАГ и ограничением физических возможностей [10, 141]. Пациентам ЛАГ и членам их семей следует рекомендовать психологическую помощь, активное участие в пациентских организациях, что может положительно влиять на адаптацию в результате конструктивной совместной работы больного и врача [2, 10].

Физическая активность и реабилитация

Рекомендуется оказание услуг по медицинской реабилитации пациента с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в виде проведения ежедневных дозированных и регулируемых физических нагрузок под наблюдением специалистов экспертного центра стабильным пациентам ЛАГ низкого риска, получающим адекватную ЛАГ-специфическую терапию [2, 7, 10].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *За последние годы в клинических исследованиях показана эффективность программ физической реабилитации, включающих аэробные физические нагрузки, силовые нагрузки, дыхательную гимнастику и элементы йоги, на работоспособность пациентов ЛАГ с достоверным увеличением дистанции в ТШХ и VO_2peak, показателей качества жизни [142-144]. Участие в тренировочных программах следует предлагать стабильным пациентам, получающим ЛАГ-специфическую терапию, в экспертных центрах с опытом ведения этой категории больных [2, 7, 10]. Как правило, программы физической реабилитации проводятся в условиях стационара, что является залогом безопасности. Наилучшие результаты были достигнуты в клинических исследованиях при проведении тренировочных программ в течение 2 часов в день 5 раз в нед. при сочетании аэробных нагрузок на велоэргометре или тредмиле на выносливость, силовых тренировок с использованием малого веса и упражнений для дыхательной мускулатуры [142]. В проспективном РКИ показано улучшение показателей гемодинамики у пациентов с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ в виде достоверного увеличения СИ, снижения срДЛА и ЛСС по сравнению с контрольной группой [144].*

В нашей стране протоколы физической реабилитации для пациентов с ЛАГ находятся в стадии разработки.

Пациентам с ЛАГ не рекомендуется избыточная физическая активность, провоцирующая выраженную одышку, головокружение, синкопе, боли в грудной клетке, слабость [2, 10, 14, 42, 43].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Участие в тренировочных программах противопоказано пациентам с ЛАГ с жалобами на боли в груди, приступы сердцебиения, пресинкопальными и синкопальными состояниями на фоне физических нагрузок, с симптомами правожелудочковой СН, недавней госпитализацией или обследованием в связи с клиническим ухудшением [143].*

Плановые хирургические вмешательства

Рекомендуется проводить мультидисциплинарный консилиум в составе врача-кардиолога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-хирурга экспертного центра и, при необходимости, других специалистов при обсуждении хирургического лечения, выбора типа анестезии и периоперационной тактики ведения пациентов ЛАГ для минимизации рисков вмешательства [7, 10]

РКО IC (УУР С, УДД 5)

При плановых хирургических вмешательствах следует отдавать предпочтение регионарной, в т.ч. эпидуральной анестезии, у пациентов ЛАГ для предупреждения осложнений [2, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

При планировании любого хирургического вмешательства у пациентов с ЛАГ возможно рассмотреть его выполнение в условиях экспертного центра ЛГ для минимизации периоперационных рисков [4, 144].

РКО IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Хирургические вмешательства у пациентов ЛАГ связаны с повышенным риском правожелудочковой СН и смертности, ассоциированным с тяжестью заболевания [2, 7, 144]. В проспективном международном регистре, включающем 114 пациентов с ЛАГ, перенесших некардиохирургические и неакушерские вмешательства, периоперационная смертность составила при плановых и неотложных процедурах 2% и 15%, соответственно [145]. Наибольшие риски и трудности периоперационного ведения наблюдаются у пациентов с впервые выявленной ЛГ на момент оперативного вмешательства. По возможности необходимо перенести время выполнения планового хирургического вмешательства и направить пациента в экспертный центр для тщательного обследования с выполнением ЧВКС и, при необходимости, вазореактивного теста, с последующим подбором ЛАГ-специфической терапии [2, 10]. Следует оценить гемодинамический и функциональный статус пациента, детально обсудить объем операции, анестезиологическое пособие, возможность использования оксида азота, илопроста и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Все обследования и оптимизацию терапии ЛАГ желательно выполнить не позднее чем за 2 нед. до предполагаемого оперативного вмешательства [144]. При*

планировании хирургического вмешательства следует информировать пациента о возможных периоперационных рисках, связанных с характером оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, о возможном ухудшении течения ЛАГ и риске летального исхода.

У пациентов с ЛАГ рекомендовано рассмотреть проведение мини-лапаротомического доступа для предупреждения осложнений [10, 146].

РКО IIbC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *У пациентов с ЛАГ наложение пневмоперитонеума или компрессия диафрагмы могут ухудшать вентиляцию легких и значительно увеличить постнагрузку ПЖ вследствие гипертонического криза по МКК [144, 146].*

Профилактика инфекций

Для пациентов с ЛАГ рекомендовано рассмотреть вакцинацию против вируса гриппа, пневмококковой инфекции, SARS-CoV-2 для предупреждения прогрессирования заболевания на фоне интеркуррентной инфекции [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с ЛАГ пневмонии были причиной смерти в 7% случаев [2]. Несмотря на отсутствие РКИ, следует проводить вакцинацию против вируса гриппа, пневмококка, SARS-CoV-2 [2, 7]. Исключение составляют пациенты с СтЗСТ и ВИЧ инфекцией, у которых решение о вакцинации должно приниматься с учетом активности основного заболевания и проводимой иммуносупрессивной терапии.*

Приверженность терапии

Факторами, влияющими на приверженность терапии пациентов с ЛГ, являются демографические особенности, когнитивные нарушения, сопутствующие заболевания, психологический статус, полипрагмазия, побочные эффекты лекарственной терапии, грамотность в вопросах здоровья и понимание задач лечения [10, 147, 148]. Пациенты должны быть информированы о целях терапии, механизме действия основных групп лекарственных средств, вариантах лечения и возможных побочных явлениях, а также последствиях несоблюдения режима терапии и необходимости сообщать лечащему врачу о любых изменениях в лекарственной схеме. Среди факторов, связанных с врачом, следует учитывать опыт, знание рекомендаций, мультидисциплинарный подход; с системой здравоохранения — условия работы, доступ к препаратам и стоимость лечения [7, 148].

Путешествия

Проведение оксигенотерапии при авиаперелетах рекомендовано рассматривать у пациентов с ЛГ III-IV ФК (ВОЗ) при напряжении кислорода в артериальной крови <8 кПа (60 мм рт.ст.) в покое или при насыщении крови кислородом <92% по данным пульсоксиметрии при дыхании атмосферным воздухом, для профилактики осложнений [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Показано, что кратковременная (менее одних суток) нормобарическая гипоксемия, как правило, хорошо переносится клинически стабильными пациентами ЛАГ без гипоксемии на уровне моря [121, 149]. Пациентам, использующим кислород, при авиаперелетах рекомендуется проводить ингаляцию кислорода при PaO_2 <8 кПа (<60 мм рт.ст.) или SvO_2 <92% (в покое при дыхании атмосферным воздухом) [2, 7]. Поскольку эффекты воздействия гипоксемии от умеренной до длительной (часы-дни) при ЛАГ изучены недостаточно, следует рекомендовать пациентам избегать пребывания на высоте выше 1500 м без применения ингаляции кислорода [121]. Скорость потока кислорода 2 л/мин повышает концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе до обычных значений на уровне моря. У пациентов с потребностью длительной оксигенотерапии при авиаперелетах может потребоваться увеличение скорости потока кислорода [7, 150]. Пациентам следует путешествовать при наличии письменной информации о наличии ЛАГ, проводимой терапии и контактной информации о ближайшем к месту нахождения центре ЛГ [2, 7, 10].*

3.2. Медикаментозное лечение

Лекарственная терапия у пациентов с ЛГ включает средства поддерживающей терапии (оральные антикоагулянты (АТХ антитромботические средства), диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и ЛАГ-специфические препараты — БКК, антагонисты рецепторов эндотелина (АТХ антигипертензивные средства для лечения ЛАГ, АЭР), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) (АТХ препараты для лечения эректильной дисфункции, ингибиторы ИФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) (АТХ антигипертензивные средства для лечения ЛАГ, стимуляторы рГЦ), Аналоги ПЦ — простаноиды (АТХ Антиагреганты кроме гепарина), агонисты рецепторов ПЦ (АТХ Антиагреганты кроме гепарина) [2, 7, 10, 14].

3.2.1. Поддерживающая терапия

Влияние поддерживающей терапии ЛАГ на выживаемость пациентов не изучалось в РКИ. Однако в рутинной практике показана эффективность оксигенотерапии при сопутствующей патологии легких или интеркуррентных заболеваниях, влияние диуретиков на симптомы правожелудочковой СН [2, 15, 41, 121].

Антикоагулянты и дезагреганты

У пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов возможно рассмотреть назначение оральных антикоагулянтов (АТХ антитромботические средства) для профилактики тромботических осложнений [2, 7, 55, 151-154].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Обоснованием для назначения антикоагулянтной терапии при ЛАГ явилось выявление орга-*

низованных тромбозов in situ в мелких ЛА в гистопатологических образцах легких пациентов с ИЛАГ [44, 151]. При ЛАГ-ВПС выявляются тромбозы аневризм ствола и ветвей ЛА [40, 113, 152]. У пациентов ЛАГ описаны нарушения свертывающей и фибринолитической системы, что свидетельствует о прокоагулянтном состоянии [2, 42].

*Данные РКИ по изучению антикоагулянтной терапии при ЛАГ отсутствуют. Два метаанализа показали, что прием антикоагулянтов может улучшить выживаемость пациентов с ИЛАГ [153, 154]. По данным российского регистра, антикоагулянтная терапия назначается 61,5% больным ЛАГ, включая варфарин** (51,6%), низкомолекулярные гепарины (АТХ группа гепарина) (5,9%) и прямые оральные антикоагулянты (АТХ прямые ингибиторы тромбина, прямые ингибиторы фактора Ха) (4,2%) [46].*

У пациентов ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, возможно рассмотреть назначение антитромботических средств в индивидуальном порядке при наличии склонности к тромбофилии [2, 10, 14, 129].

ЕОК/РКО IIbC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Данные регистров и метаанализов показали, что назначение оральных антикоагулянтов при ЛАГ, связанной с ССД, связано с риском кровотечений [7, 42, 125].*

Не рекомендуется рутинное назначение антитромботических средств пациентам с портоПГ и ЛАГ, ассоциированной ВИЧ-инфекцией [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с портоПГ часто выявляется гипокоагуляция за счет нарушения синтеза/деградации факторов свертывания и тромбоцитопении [42, 44]. У пациентов с циррозом печени источником кровотечения могут быть расширенные вены пищевода и геморроидальные вены. Эффективность и безопасность совместного назначения антитромботических средств и противовирусных препаратов системного действия мало изучены у пациентов с ВИЧ-инфекцией [10].*

Не рекомендуется антикоагулянтная терапия антагонистами витамина К (АВК) пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, при отсутствии других показаний [2, 10, 43].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 3)

Комментарии. *РКИ по применению антитромботических средств у пациентов с ЛАГ-ВПС отсутствуют. Прием антикоагулянтной терапии связан с повышенным риском кровотечения: у пациентов с ВПС отмечаются нарушения синтеза/деградации факторов свертывания и тромбоцитопения. У пациентов с ВПС источником кровотечения могут быть расширенные бронхиальные артерии. Назначение антитромботических средств не оказывало существенного влияния на выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера [43, 155]. Назначение антитромботических средств может рассматриваться при наличии артериальных/венозных тромбозов, фибрилляции/трепетания предсердий, правожелудочковой СН [2, 152, 153].*

Не рекомендуется назначение прямых ингибиторов тромбина, прямых ингибиторов фактора Ха пациентам с ЛАГ, имеющим фибрилляцию предсердий, в связи с отсутствием подтверждения их эффективности [2, 10, 14].

РКО IIIC (УУР С, УДД 5)

Не рекомендуется назначение антиагрегантов, кроме гепарина, пациентам с ЛАГ при отсутствии дополнительных показаний в связи с отсутствием подтверждения их эффективности [10, 14, 39].

РКО IIIC (УУР С, УДД 5)

Диуретики

Пациентам с ЛГ рекомендуется терапия "петлевыми" диуретиками при задержке жидкости или клинических проявлениях отечного синдрома [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Правожелудочковая СН связана с задержкой жидкости, снижением почечного кровотока и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [38, 44]. РКИ по применению диуретиков у пациентов ЛАГ отсутствуют, однако клинический опыт показывает отчетливое улучшение симптоматики при назначении "петлевых" диуретиков пациентам с застойной СН. Целесообразно сочетание "петлевых" диуретиков (фуросемид**, торасемид) с антагонистами альдостерона (спиронолактон**, эплеренон), при выраженном застое — с ингибиторами карбоангидразы (ацетозоламид**) [14, 151, 156]. У пациентов, получающим терапию диуретиками, следует регулярно осуществлять измерение массы тела и определение объема мочи, исследование артериального давления, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня хлоридов в крови. В условиях выраженной системной гипотонии и анасарки целесообразно введение фуросемида** внутривенно капельно под контролем артериального давления, центрального венозного давления и почасового диуреза. При наличии показаний может обсуждаться назначение вазопрессоров под контролем гемодинамики в условиях реанимационного отделения.*

Оксигенотерапия

Рекомендуется проводить оксигенотерапию пациентам с ЛАГ при стойком снижении парциального давления кислорода в крови <8 кПа (<60 мм рт.ст.) или при насыщении крови кислородом ⩽92% в покое при дыхании атмосферным воздухом [2, 7, 42, 121].

ЕОК IC (УУР СА, УДД 5)

Комментарии. *Оксигенотерапия способствует снижению ЛСС, увеличению СИ и улучшению переносимости физических нагрузок у пациентов ЛАГ, однако достоверные данные о положительном влиянии на течение заболевания отсутствуют. Большинство пациентов ЛАГ при отсутствии открытого овального окна, за ис-*

ключением случаев ВПС и легочно-системных шунтов, имеют легкую степень артериальной гипоксемии в покое. У пациентов с синдромом Эйзенменгера длительная оксигенотерапия не влияет на естественное течение ЛАГ. Гипоксемия может быть обусловлена сопутствующей патологией легких, лечение которой в сочетании с оксигенотерапией благоприятно влияет на течение и переносимость физических нагрузок у пациентов ЛАГ. Назначение оксигенотерапии может рассматриваться для улучшения симптоматики и уменьшения десатурации при физической нагрузке [2, 7, 151]. Ночную оксигенотерапию следует проводить пациентам с десатурацией во время сна ⩽90% [121].

Сердечные гликозиды и другие сердечно-сосудистые препараты (АТХ препараты для лечения заболеваний сердца)

Рекомендуется назначение дигоксина** пациентам с ЛГ для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий [2, 10, 14, 151].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Эффективность дигоксина** у больных ЛАГ показана в открытых нерандомизированных исследованиях. Его назначение позволяет замедлить желудочковый ритм у пациентов ЛАГ с тахисистолической формой фибрилляции предсердий [7, 44].*

Не рекомендуется назначать ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, валсартан+сакубитрил, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа, бета-адреноблокаторы, ивабрадин** для лечения пациентов ЛАГ [2, 7, 12, 44].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В настоящее время отсутствуют убедительные данные о пользе и безопасности вышеперечисленных классов препаратов у пациентов с ЛАГ. Назначение рассматривается в соответствии с показаниями при наличии сопутствующей патологии с учетом возможного снижения СВ вследствие гипотонии и брадикардии.*

Анемия и железодефицитное состояние

Рекомендуется проводить коррекцию дефицита железа и лечение анемии у пациентов с ЛГ для профилактики прогрессирования заболевания [2, 7, 10].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

При отсутствии анемии рекомендовано рассмотреть коррекцию дефицита железа у пациентов ЛАГ [7].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с ЛАГ дефицит железа ассоциируется с нарушением функции миокарда, повышенным риском клинического ухудшения и смертности независимо от тяжести анемии [7, 10]. Дефицит железа устанавливается при уровне сывороточного ферритина <100 мкг/л или 100-299 мкг/л при насыщении трансферрина <20%. Железодефицитные состояния выявляются у 43% пациентов с ИЛАГ, 46% пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ССД, у 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [7, 155]. У всех пациентов ЛАГ рекомендуется проводить регулярный мониторинг состояния железа (исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование насыщения трансферрина железом). РКИ по сравнению эффективности пероральных и внутривенных форм препаратов железа у пациентов с ЛАГ отсутствуют. Эффективность препаратов, содержащих железа (АТХ B03A) может быть снижена у пациентов с ЛАГ [157, 158].*

Для профилактики клинического ухудшения у пациентов с ЛАГ при развитии фибрилляции предсердий следует рассмотреть стратегию контроля ритма с проведением наружной электрической кардиоверсии (дефибрилляция) и последующим назначением амиодарона** [7, 10].

РКО IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с ЛАГ преобладают наджелудочковые тахиаритмии и фибрилляция предсердий [2]. Развитие фибрилляции/трепетания предсердий приводит к клиническому ухудшению, развитию и декомпенсации правожелудочковой СН, ассоциировано с увеличением риска смертности. Восстановление синусового ритма способствует улучшению клинического состояния, снижению уровня NT-proBNP и улучшению выживаемости пациентов с ЛАГ [7]. Методы восстановления синусового ритма зависят от характера нарушений ритма и клинического состояния больного. У пациентов с трепетанием предсердий следует рассмотреть выполнение радиочастотной абляции аритмогенных зон кавотрикуспидального истмуса или модификации атриовентрикулярного соединения при пароксизмальной реципрокной атриовентрикулярной узловой тахикардии. У пациентов с фибрилляцией предсердий при ЛГ радиочастотная аблация легочных вен не выполняется. При нестабильной гемодинамике проводятся сверхчастая стимуляция, электрическая и медикаментозная кардиоверсия. После успешной радиочастотной аблации аритмогенных зон пациенты обычно не нуждаются в антиаритмической терапии, при выборе других методов восстановления синусового ритма назначается амиодарон** [151, 159]. При невозможности восстановления синусового ритма применяется ритм-урежающая терапия.*

3.2.2. Специфическая терапия

Современная ЛАГ-специфическая терапия включает БКК для лечения пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов при наличии положительного вазореактивного теста; при отрицательном тесте на вазореактивность или у пациентов с другими формами ЛАГ применяются пять классов лекарственных препаратов патогенетического действия, доказавших эффективность и безопасность — АЭР, ФДЭ-5, стимуляторы рГЦ, аналоги ПЦ (простаноиды) (АТХ, Антиагреганты кроме гепарина) агонисты рецепторов ПЦ [7, 10, 14].

3.2.2.1. БКК

Рекомендуется назначение БКК — производных дигидропиридина или #дилтиазема 240-360 мг/сут. для лечения пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов при наличии положительного вазореактивного теста [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Терапия БКК продемонстрировала эффективность в небольшой подгруппе пациентов с ЛАГ — ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющих положительный вазореактивный тест при отсутствии явлений правожелудочковой СН [115]. Выбор БКК зависит от исходной частоты сердечных сокращений: при склонности к синусовой тахикардии следует назначать #дилтиазем 240-360 мг, при нормальной частоте сердечных сокращений — #амлодипин 10-15 мг или #нифедипин 120-240 мг [14]. Терапию БКК начинают с минимальной дозировки с постепенным титрованием дозы до максимальной под контролем артериального давления и переносимости (табл. А3.1, Приложение А3). При невозможности назначения высоких дозы БКК следует рассмотреть незамедлительное присоединение других ЛАГ-специфических препаратов [14].*

Не рекомендуется назначать терапию верапамилом** пациентам с ЛАГ в связи с отрицательным инотропным эффектом [2, 10, 14, 42].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

Не рекомендуется назначать БКК пациентам с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов при отрицательном вазореактивном тесте или невозможности его проведения [2, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

Не рекомендуется назначение БКК для лечения пациентов с ассоциированными формами ЛАГ при отсутствии показаний к назначению этого класса препаратов [7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется продолжить терапию БКК в высоких дозах у пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов при достижении близких к нормальным значений показателей гемодинамики (срДЛА <30 мм рт.ст. и ЛСС <4 ед. Вуда) по данным ЧВКС и I-II ФК (ВОЗ) [7].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с положительным вазореактивным тестом, получающих БКК при недостижении близких к нормальным значений показателей гемодинамики (срДЛА <30 мм рт.ст. и ЛСС <4 ед. Вуда) по данным ЧВКС, сохранении III-IV ФК (ВОЗ) следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения БКК совместно с АЭР, стимулятором рГЦ, ИФДЭ-5, простаноидами, агонистом рецепторов ПЦ (АТХ Антиагреганты кроме гепарина) [7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Через 3-4 мес. после начала терапии БКК пациенты с положительным вазореактивным тестом должны достигнуть вышеуказанных показателей гемодинамики по данным ЧВКС при I-II ФК (ВОЗ) [7]. Пациенты с долгосрочной эффективностью БКК встречаются крайне редко и требуют тщательного наблюдения для своевременной эскалации терапии за счет присоединения других препаратов ЛАГ-специфической терапии [14].*

3.2.2.2. АЭР

ЭТ-1 — пептид эндотелиального происхождения, вызывающий вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, активацию синтеза белков внеклеточного матрикса фибробластами при связывании с рецепторами типа А (ЭТА) [160]. Воздействие ЭТ-1 на рецепторы типа В эндотелиальных клеток за счет усиления клиренса в легких и посредством увеличения продукции NO и ПЦ стимулирует вазодилатацию. В настоящее время доказано, что клиническая эффективность АЭР при селективной блокаде ЭТА-рецепторов или неселективной блокаде рецепторов обоих типов является сопоставимой, а различия определяются фармакокинетическими особенностями препаратов [2, 10, 14, 161]. В Российской Федерации для лечения ЛАГ одобрены три АЭР: селективный антагонист ЭТА-рецепторов амбризентан**, неселективные АЭР бозентан** и мацитентан** (табл. А3.1, Приложение А3) [10]. Рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови на фоне приема АЭР (АТХ Антигипертензивные средства для лечения ЛАГ) [2, 10, 14, 160].

РКО IB (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется исследование уровня общего гемоглобина в крови у пациентов с ЛАГ, получающих АЭР [2, 161].

РКО IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *До начала лечения и в ходе динамического наблюдения рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови с учетом риска гепатотоксичности и общего (клинического) анализа крови в связи с вероятностью снижения уровня гемоглобина.*

Рекомендуется адекватная контрацепция у всех пациенток с ЛАГ, получающих АЭР [2, 7, 10, 14].

РКО IB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *АЭР обладают тератогенным действием и противопоказаны во время беременности [2, 10]. При назначении бозентана** необходимо применение двойной контрацепции в связи с межлекарственным взаимодействием препарата с гормональными контрацептивами системного действия [7, 14].*

Амбризентан** — несульфонамидный селективный антагонист ЭТА-рецепторов в двух плацебо-контролируемых РКИ ARIES-1 и ARIES-2 доказал эффективность у пациентов ЛАГ в отношении симптомов, улучшения переносимости физической на-

грузки и параметров гемодинамики, увеличения времени до клинического ухудшения [44, 161]. В РКИ подтверждена эффективность препарата у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, имеющих II-III ФК (ВОЗ). При назначении амбризентана** в суточной дозе 5 и 10 мг отмечалось увеличение частоты периферических отеков при низкой вероятности повышения уровня печеночных трансаминаз (0,8-3%) [7, 160, 161].

Рекомендовано назначение амбризентана** пациентам ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки и замедления прогрессирования клинических симптомов [2, 10, 14].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5) для пациентов II-III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

Бозентан** — неселективный АЭР, блокирующий рецепторы эндотелина типов А и В, доказал улучшение переносимости физической нагрузки, ФК (ВОЗ), показателей гемодинамики и увеличение времени до клинического ухудшения в шести РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) у пациентов с ИЛАГ, ЛАГ-СтЗСТ, синдромом Эйзенменгера [2, 14, 162]. Бозентан** у взрослых назначается в дозе 62,5 мг 2 раза/сут. с последующим увеличением дозы до 125 мг 2 раза/сут. через 4 нед. после контроля лабораторных тестов. Дозозависимое повышение активности печеночных трансаминаз может наблюдаться у 10% пациентов (обратимое после снижения дозы или прекращения лечения), что требует тщательного ежемесячного контроля печеночных тестов — определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови [163]. В качестве наиболее вероятного механизма повышения уровня печеночных ферментов рассматривают ингибирование транспорта желчных солей [164]. На фоне приема бозентана** может снижаться уровень гемоглобина, развиваются периферические отеки.

Следует учитывать широкий спектр межлекарственных взаимодействий бозентана** с препаратами, которые метаболизируются в печени с участием системы цитохромов CYP3A4 и CYP2C9. На фоне приема бозентана** снижается эффективность гормональных контрацептивов системного действия, что требует применения двойных методов контрацепции, и варфарина**. Совместное использование бозентана** и силденафила приводит к снижению концентрации последнего на 50% с увеличением концентрации бозентана** на 50%, что увеличивает риск гепатотоксичности [163].

Рекомендуется назначение бозентана** пациентам с ИЛАГ, ЛАГ на фоне СтЗСТ, синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физических нагрузок и снижения частоты госпитализаций по причине ухудшения ЛАГ [2, 10, 14].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5) для пациентов II-III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

Рекомендуется использовать двойной метод контрацепции на фоне приема бозентана** для предупреждения беременности [7, 10].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Мацитентан** — неселективный АЭР с высокой тканевой специфичностью способствует улучшению переносимости физических нагрузок и снижает риск заболеваемости/смертности пациентов ЛАГ при оценке комбинированной конечной точки, включающей время до наступления первого события прогрессирования ЛАГ (клиническое ухудшение, атриосептостомия, трансплантация легких, потребность в назначении парентеральных аналогов ПЦ или смертности от любых причин по результатам длительного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого РКИ SERAPHIN [45]. У пациентов ЛАГ выявлено достоверное снижение ЛСС и повышение СИ, доказана эффективность терапии мацитентаном** независимо от предшествующей ЛАГ-специфической терапии ИФДЭ-5 или ингаляционными простаноидами.

Мацитентан** обладает хорошим спектром безопасности: частота более чем 3-кратного повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. При назначении мацитентана** достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия: снижение уровня гемоглобина ⩽8 г/дл наблюдалось у 4,3% пациентов, получавших мацитентан** в дозе суточной 10 мг [45]. Мацитентан** — единственный препарат, эффективность и безопасность которого изучена у пациентов с портоПГ в РКИ PORTICO [127]. Значимых межлекарственных взаимодействий у мацитентана**, в т.ч. при совместном назначении с силденафилом, не отмечено [2, 7, 10].

Рекомендуется назначение мацитентана** пациентам с ЛАГ для улучшения функционального статуса и предотвращения прогрессирования заболевания [2, 10, 14].

ЕОК/РКО IB (УУР С, УДД 5) для пациентов II-III ФК

ЕОК/РКО IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

3.2.2.3. ИФДЭ-5

В патогенезе ЛАГ доказана роль сигнального пути NO-рГЦ-циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ): эффекты оксида азота реализуются путем активации рГЦ и увеличения синтеза цГМФ, регулирующего релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, проницаемость эндотелия, процессы пролиферации и воспаления, агрегацию тромбоцитов [44, 121]. В сосудах легких пациентов с ЛАГ значительно повышен уровень фосфодиэстеразы 5-го типа — фермента, нивелирующего эффекты цГМФ, как вторичного мессенджера NO.

Силденафил — первый ИФДЭ-5, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ [10, 14]. В 4-х РКИ у пациентов с ЛАГ препарат продемонстрировал положительное влияние на переносимость физических нагрузок, ФК (ВОЗ), гемодинамические параметры [2, 7, 165]. Препарат назначается в дозе 20 мг 3 раза/сут. Большинство побочных эффектов силденафила выражены в легкой или умеренной степени и, в основном, связаны с вазодилатацией (головная боль, гиперемия лица, носовое кровотечение) [165, 166]. В плане межлекарственных взаимодействий следует учитывать риск многократного увеличения концентрации силденафила на фоне приема высокоактивной антиретровирусной терапии. У пациентов, получающих ингибиторы протеаз, сообщалось о значительном повышении концентраций ИФДЭ-5, что требует назначения в низких дозах с тщательным контролем потенциальных побочных эффектов, включая гипотонию [166]. Однако в рутинной практике изменения дозирования силденафила у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, как правило, не требуется. Совместное применение силденафила, молсидомина, органических нитратов и риоцигуата** противопоказано из-за риска гипотензии и синкопальных состояний [2, 7, 164].

Рекомендовано назначение силденафила для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с ЛАГ [2, 7, 10, 14].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5) для пациентов II-III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

Тадалафил — пероральный ИФДЭ-5 для приема 1 раз/сут. (период полувыведения 17,5 ч)[4]. В РКИ PHIRST у 406 пациентов с ЛАГ, получавших тадалафил в дозах до 40 мг/сут. (53% находились на базовой терапии бозентаном), показаны положительные эффекты лечения на переносимость физических нагрузок, выраженность симптоматики, показатели гемодинамики с увеличением времени до клинического ухудшения [7, 14, 167, 168].

Профиль нежелательных явлений сопоставим с таковым при применении силденафила. Однако в исследовании SITAR у 35 пациентов с ЛАГ показано, что перевод с силденафила на тадалафил сопровождался большей удовлетворенностью пациентов качеством лечения. Это позволяет рассматривать такую замену у пациентов с выраженными побочными эффектами на фоне приема силденафила [169]. Рекомендованная доза составляет 20-40 мг однократно в сутки [7, 14]. Следует назначать тадалафил в низких дозах с тщательным контролем потенциальных побочных эффектов, включая гипотонию.

• Рекомендовано назначение тадалафила для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с ЛАГ II-III ФК [7, 167].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5) для пациентов II-III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

3.2.2.4. Стимулятор рГЦ

Риоцигуат**, первый стимулятор рГЦ, имеет двойной механизм действия: сенсибилизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации их связи, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO [170]. В отличие от ИФДЭ-5, которые предупреждают деградацию цГМФ, стимуляторы рГЦ повышают его продукцию в условиях нарушений окислительно-восстановительного статуса рГЦ [164, 171, 172]. В 12-нед. двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ PATENT-1 продемонстрирована эффективность риоцигуата** у пациентов с ЛАГ (n=443) (44% и 6% на фоне терапии АЭР или аналогами ПЦ, соответственно) при назначении в дозе до 2,5 мг 3 раза/сут. с улучшением клинической симптоматики, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, ФК (ВОЗ), увеличением времени до развития клинического ухудшения [171]. По данным открытого двухлетнего исследования PATENT-2 двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ на фоне терапии риоцигуатом** составила 93%, при этом у 79% пациентов не наблюдалось клинического ухудшения. 83% пациентов через 2 года продолжали прием риоцигуата** в качестве монотерапии [172]. Риоцигуат** обладает хорошим спектром безопасности, профиль побочных эффектов риоцигуата аналогичен таковому у ИФДЭ-5 [44].

Титрация риоцигуата** с дозы 1 мг 3 раза/сут. осуществляется каждые 2 нед. на 0,5 мг 3 раза/сут. под контролем переносимости и уровня систолического артериального давления (в положении сидя в покое ⩾95 мм рт.ст.) до максимальной суточной дозы 7,5 мг. Следует информировать пациентов о необходимости отказа от курения с учетом существенного снижения концентрация риоцигуата** в крови [171]. Риоцигуат** противопоказан при беременности, поскольку обладает тератогенным эффектом [10, 14].

Рекомендовано назначение риоцигуата** для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ [2, 10, 14, 171].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2) для пациентов II-III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

Не рекомендуется комбинация риоцигуата** и ИФДЭ-5 из-за риска развития системной гипотонии и других побочных эффектов [2, 10, 14, 164, 168].

ЕОК IIIB (УУР С, УДД 5)

3.2.2.5. Аналоги ПЦ (простаноиды) (АТХ Антиагреганты кроме гепарина)

Одной из патофизиологических мишеней для лекарственного воздействия при ЛАГ является нарушение синтеза ПЦ — мощного вазодилататора с цитопротекторным, антипролиферативным, противовоспалительным и дезагрегантным эффектом [173]. Его действие осуществляется через активацию ре-

цепторов ПЦ (IP) за счет увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата. В клинической практике для коррекции дефицита ПЦ применяются его синтетические аналоги — простаноиды.

Илопрост — единственный стабильный аналог ПЦ в аэрозольной форме, зарегистрированный в Российской Федерации, применяется 6-9 раз/сут. с помощью mesh небулайзера в дозе, эквивалентной содержанию 2,5-5 мкг препарата на уровне альвеол. Эффективность ингаляционного илопроста оценивалась в 12-нед. РКИ AIR-1 у ранее не получавших лечения пациентов с ЛАГ и неоперабельными формами ХТЭЛГ III-IV ФК (NYHA) [174]. На фоне терапии илопростом отмечалось достоверное улучшение толерантности к физической нагрузке, ФК (ВОЗ), показателей гемодинамики и клинических событий при приеме илопроста по сравнению с группой плацебо. Однако длительная монотерапия илопростом не приводила к улучшению выживаемости и заболеваемости [175]. Предпочтительно применение илопроста в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии [10].

Наиболее частые побочные эффекты илопроста (головная боль, гиперемия лица, с системной вазодилатацией или неселективным воздействием на рецепторы ПЦ (боль в челюсти, диарея) [174, 176]. На фоне приема илопроста может появиться кашель за счет повышения реактивности верхних дыхательных путей, особенно у пациентов с бронхообструктивным синдромом. Илопрост обладает выраженным дезагрегантным эффектом, поэтому его применение у пациентов с кровотечением противопоказано.

Рекомендуется назначение илопроста в ингаляционной форме для лечения пациентов ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие СтЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов с III-IV ФК (ВОЗ) для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования заболевания [2, 7, 10, 14].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5) для пациентов III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

3.2.2.6. Агонист рецепторов ПЦ (АТХ Антиагреганты кроме гепарина)

Селексипаг** — первый пероральный селективный агонист IP-рецепторов непростаноидной структуры в крупномасштабном РКИ 3-й фазы GRIPHON, включавшем 1156 пациентов с ЛАГ, доказано, что специфическая терапия, включавшая селексипаг**, приводила к увеличению времени до наступления первого события заболеваемости/смертности на 40% [177]. Эффективность селексипага** доказана в отношении ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ-СтЗСТ, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым ВПС при назначении в комбинации с ИФДЭ-5 и/или АЭР или в виде монотерапии независимо от возраста пациентов и этиологии ЛАГ [7].

Терапия селексипагом** начинается с дозы 200 мкг 2 раза/сут. с еженедельной титрацией разовой дозы на 200 мкг до максимально переносимой дозы 1600 мкг 2 раза. В РКИ GRIPHON 42,9% пациентов получали высокие дозы (1200-1600 мкг 2 раза), 31,2% — средние и 23,2% — низкие (200-400 мкг 2 раза). Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, диарея, тошнота и боль в челюсти. Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага**, встречались в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% в группе плацебо, что в ряде случаев было причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании GRIPHON ($p<0,001$) [7].

Рекомендуется назначение селексипага** в качестве монотерапии и в комбинации с ИФДЭ-5 и/или АЭР пациентам с ЛАГ II-III ФК для предупреждения прогрессирования заболевания [2, 7, 10, 14, 168].

ЕОК IB (УУР С, УДД 5) для пациентов II-III ФК
ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5) для пациентов IV ФК

3.2.2.7. Стратегии специфической терапии

3.2.2.7.1. Стартовая монотерапия

БКК в высоких дозах — оптимальный выбор стартовой терапии для пациентов ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов с положительным тестом на вазореактивность (рис. 2, Приложение Б, раздел 3.2.2.1) [2, 7, 10, 14]. Важной задачей является тщательное динамическое наблюдение за больными через 3-4 мес. с целью своевременной коррекции терапии при недостижении оптимальных результатов лечения (раздел 3.2.2.1). При реализации целей лечения в индивидуальном порядке следует рассмотреть последующие визиты наблюдения каждые 3-12 мес. [14].

С учетом спектра одобренных ЛАГ-специфических препаратов и особенностей лекарственного обеспечения в регионах Российской Федерации представляется целесообразным применять стратегию начальной комбинированной терапии у больных ЛАГ промежуточного риска. У больных ЛАГ низкого риска после назначения начальной монотерапии следует тщательно контролировать результаты лечения с целью своевременной эскалации в режиме ранней последовательной терапии не позднее 3-4 мес. после начала лечения.

У пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов низкого риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная монотерапия АЭР, ИФДЭ-5, риоцигуатом** или селексипагом** [2, 7, 10, 14].

ЕОК IA-B (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Стратегия стартовой монотерапии, включающей АЭР, ИФДЭ-5, риоцигуат** или селексипаг**, может рассматриваться у пациентов ЛАГ (ИЛАГ/НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препа-*

ратов) при отрицательном вазореактивном тесте; а также при резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ низкого риска (табл. А3.7, раздел 3.2.2.2-3.2.2.6) [2, 10, 14]. По данным современных регистров, доля пациентов низкого риска при установлении диагноза ЛАГ варьирует от 12,3% до 23% [134-136]. При оценке кумулятивной выживаемости пациентов ЛАГ низкого риска, получавших стартовую монотерапию и двойную комбинированную терапию, по данным Французского регистра, достоверных различий выявлено не было [178].

У пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов без сердечно-легочной коморбидности при назначении стартовой монотерапии низкого риска следует рассмотреть решение об эскалации терапии через 3-4 мес. после начала лечения [7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При выборе стартовой стратегии лечения пациентов ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарств и ЛАГ-СтЗСТ в рекомендациях ESC/ERS 2022г впервые предлагается стратификации на две когорты в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-легочной коморбидности [7]. В 2018г этот подход был предложен экспертами Кельнского консенсуса: среди пациентов с указанными формами ЛАГ выделяется классический фенотип прекапиллярной ЛГ без коморбидности и фенотип с заболеваниями левых отделов сердца и ассоциированными состояниями (⩾3 факторов риска патологии левых отделов сердца: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертония, фибрилляция предсердий) или патологией легких (наличие гипоксемии, значительный стаж курения, факторы риска заболеваний легких, ОФВ1 <60%, ФЖЕЛ <70%; DLCO <45%) [4, 179]. Для пациентов ЛАГ с коморбидными состояниями, как правило старшей возрастной группы независимо от риска летальности, предложено использовать монотерапию с последующей оценкой эффективности и индивидуальным решением о назначении последовательной комбинированной терапии (рис. 2, Приложение Б) [7].*

У пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов при сердечно-легочной коморбидности следует рассмотреть проведение начальной монотерапии ИФДЭ-5 или АЭР [7].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Назначение стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, ЛАГ-СтЗСТ старших возрастных групп при наличии сердечно-легочной коморбидности не показало результатов, наблюдаемых у более молодых классических пациентов с ЛАГ [180]. Следует отметить, что значимая сопутствующая патология, включая заболевания сердца и легких, традиционно являлась критерием исключения для участия пациентов во всех РКИ по оценке эффективности/безопасности ЛАГ-специфической терапии [2, 180, 181]. По данным регистра COMPERA, 35,8% больных ИЛАГ имели патологию левых отделов сердца и 51,6% — заболевания легких [135]. По сравнению с пациентами без сердечно-легочной коморбидности у больных с патологией левых отделов сердца или легких отмечается худший ответ на ЛАГ-специфическую терапию и меньшая вероятность достижения статуса низкого риска, более высокий риск прекращения лечения по причине неэффективности или плохой переносимости и смертности [7].*

У пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ-СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов с сердечно-легочной коморбидностью, сохраняющих промежуточный/высокий риск на фоне монотерапии ИФДЭ-5 или АЭР, возможно рассмотреть вопрос о назначении дополнительных препаратов для лечения ЛАГ в индивидуальном порядке [7].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *С учетом выраженной гетерогенности популяции пациентов, исходно стратифицированных в группу низкого риска и возможности прогрессирования ЛАГ следует обеспечить тщательное наблюдение за больными каждые 6-12 мес. с целью своевременной коррекции терапии [10, 182]. По данным метаанализа зарубежных регистров, у пациентов ЛАГ с исходным I-II ФК через 3 года наблюдения летальность составила 22% [183].*

Стратегия стартовой монотерапии предпочтительна у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, портоПГ, при синдроме Эйзенменгера с учетом отсутствия данных о влиянии стартовой комбинированной терапии на выживаемость и прогрессирование ЛАГ (раздел 4.1) [4, 7]. Стратегия монотерапии может быть обоснована критериями безопасности: у пациентов с подозрением или высокой вероятностью ЛВОБ/ЛКГ, а также при возможных противопоказаниях, например, тяжелой патологии печени [10]. При назначении начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии следует учитывать организационные, юридические и другие формальности, приводящие к сложностям лекарственного обеспечения в регионах Российской Федерации [184].

У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, следует рассмотреть применение начальной монотерапии с последующим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий [7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 3)

У пациентов с портоПГ следует рассмотреть применение начальной монотерапии с последующим

назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом патологии печени и показаний к трансплантации печени [7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

У пациентов с синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендуется применение бозентана** [185].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

У взрослых с ВПС, включая синдром Эйзенменгера, следует рассмотреть вопрос о назначении других АРЭ, ИФДЭ-5, риоцигуата**, илопроста или селексипага** [7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 3)

У взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера рекомендовано рассмотреть вопрос о назначении последовательной комбинированной терапии при недостижении целей лечения [7, 14, 43].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

3.2.2.7.2. Стартовая комбинированная терапия

При совместном назначении ЛАГ-специфических препаратов, влияющих на несколько путей патогенеза заболевания, наблюдается синергизм действия. Эффективность комбинированной терапии определяется с учетом возможных межлекарственных взаимодействий и риска побочных эффектов [10, 14, 168, 184].

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ промежуточного риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия АЭР в сочетании с ИФДЭ-5 или риоцигуатом** [10, 14, 184, 186, 187].

РКО IIaC (УУР C, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ промежуточного риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия риоцигуатом** или ИФДЭ-5 в сочетании с АЭР [184, 188].

РКО IIbC (УУР C, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ промежуточного риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия селексипагом** или илопростом в сочетании с АЭР [184, 188].

РКО IIbC (УУР C, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ высокого риска (>20% в год) без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ-5/риоцигуатом**, АЭР и ингаляционным илопростом [7, 10, 14, 43].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Пациентам ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ высокого риска без сердечно-легочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ-5/риоцигуатом**, АЭР и селексипагом** [7, 10, 14, 43].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

3.2.2.7.3. Последовательная комбинированная терапия

Большинство РКИ проводилось в режиме последовательной комбинированной терапии, что отражает концепцию увеличения объема ЛАГ специфической терапии при недостижении критериев низкого риска летальности [44, 121, 184].

Рекомендуется осуществлять эскалацию ЛАГ-специфической терапии на основании данных оценки риска смертности и общих лечебных стратегий [7].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендовано назначение мацитентана** пациентам с ЛАГ, не достигшим целей лечения при назначении ИФДЭ-5 или ингаляционного илопроста, для снижения риска заболеваемости/смертности [2, 7, 10, 14, 168].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В РКИ SERAPHIN 63,7% пациентов с ЛАГ получали базовую специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ-5, 5,4% пациентов — аналогами ПЦ. На фоне последовательной комбинированной терапии, включавшей мацитентан** риск неблагоприятных событий (госпитализации, смерть, ухудшение течения ЛАГ, трансплантация/атриосептотомия) снижался на 38% (p=0,009) [45].*

Пациентам с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов рекомендуется добавление селексипага** для снижения риска заболеваемости/смертности при достижении промежуточного риска на фоне терапии ИФДЭ-5 и/или АЭР [7, 177, 189].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В РКИ GRIPHON риск неблагоприятных событий снижался на 37% в группе пациентов, получавших селексипаг** в дополнение к терапии ИФДЭ-5 и АЭР (n=179) по сравнению с группой, получавшей двойную комбинированную терапию (n=197) [177]. Риск неблагоприятных событий за 30-мес. период наблюдения в РКИ GRIPHON уменьшался на 63% у пациентов со II ФК (ВОЗ) на фоне последовательной тройной терапии (n=55) по сравнению с двойной ЛАГ-специфической терапией (n=60). Наибольшее снижение риска неблагоприятных событий регистрировался при назначении селексипага** в качестве второго или третьего препарата по отношению к ИФДЭ-5 и/или АРЭ*

у пациентов низкого риска и в течение первых 6 мес. после установления диагноза [141, 189].

Рекомендовано назначение риоцигуата** больным ЛАГ, не достигшим целей лечения при назначении бозентана**, для улучшения переносимости физической нагрузки [2, 10, 14, 171].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление ингаляционного илопроста к бозентану** [2, 10, 14, 190, 191].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление ингаляционного илопроста к амбризентану** или мацитентану** [2, 10, 14].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление амбризентана** к ИФДЭ-5 или риоцигуату** [192, 193].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 4)

Для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендовано рассмотреть добавление мацитентана** к риоцигуату** [184, 194].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Для улучшения переносимости физических нагрузок рекомендовано рассмотреть добавление тадалафила к бозентану** [7, 168].

РКО IIaC (УУР C, УДД 5)

Добавление бозентана** к силденафилу не рекомендуется для снижения риска заболеваемости/смертности [7, 10, 195].

ЕОК IIIB (УУР C, УДД 5)

Добавление риоцигуата** к силденафилу/тадалафилу не рекомендуется в связи с риском нежелательных явлений [7, 10].

ЕОК IIIB (УУР C, УДД 5)

3.2.2.7.4. Стратегия переключения

У пациентов с ЛАГ, получающих ИФДЭ-5 в комбинации с АЭР, при сохранении промежуточного риска следует рассмотреть замену ИФДЭ-5 на риоцигуат [4, 14, 168, 196].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *В проспективном исследовании RESPITE впервые показано эффективность стратегии переключения пациентов ЛАГ III ФК без/с сопутствующей терапии АЭР с неадекватным клиническим ответом с терапии силденафилом на риоцигуат** [197]. Замена ИФДЭ-5 в высоких дозах на риоцигуат** сопровождалась улучшением дистанции в ТШХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ. В проспективном исследовании у пациентов ИЛАГ переключение с ИФДЭ-5 на риоцигуат** способствовало улучшению ФК, ТШХ, систолической функции ПЖ и сопряжения ПЖ и ЛА за счет уменьшения эффективной жесткости последней [198]. В РКИ REPLACE при изучении стратегии замены ИФДЭ-5 на риоцигуат** в сравнении с продолжением ИФДЭ-5 у больных ЛАГ промежуточного риска показано достижение клинического улучшения (первичная конечная точка с достижение как минимум двух из трех параметров: прирост дистанции в ТШХ ⩾10%/⩾30м, достижение I/II ФК и снижение NT-proBNP ⩾30% по сравнению с исходным при отсутствии клинического ухудшения) у 41% пациентов в группе риоцигуата** по сравнению с 20% в группе ИФДЭ-5 [199].*

У пациентов с ЛАГ, сохраняющих высокий риск на фоне тройной терапии, включающей ИФДЭ-5 или риоцигуат**, АЭР и селексипаг**, целесообразно рассмотреть возможность замены селексипага** на ингаляционный илопрост [7, 14, 168].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Переключение с одного препарата на другой в рамках одного класса ЛАГ-специфической терапии или на лекарственный препарат другого класса возможно рассмотреть при развитии клинически значимого нежелательного эффекта и невозможности продолжения терапии [7, 10, 168].

РКО IIbC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *По данным метаанализа 9 проспективных когортных исследований, включающих 408 больных ЛАГ, замена бозентана** или амбризентана** на мацитентан** улучшала дистанцию в ТШХ, ФК, профиль безопасности без существенного влияния на уровни NT-proBNP, гемодинамику и параметры ЭхоКГ [200, 201]. В связи с отсутствием многоцентровых РКИ по изучению влияния переключения АЭР на клиническое течение ЛАГ целесообразна замена только при развитии нежелательных эффектов препарата или неблагоприятных межлекарственных взаимодействиях.*

3.3. Хирургическое лечение

3.3.1. Предсердная септостомия

Рекомендуется рассмотреть возможность предсердной септостомии пациентам с ЛГ III-IV ФК (ВОЗ), частыми синкопе и/или рефрактерной к максимальной ЛАГ-специфической терапии правожелудочковой СН, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии [7, 202-206].

РКО IIaC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Общий принцип предсердной септостомии — создание и длительное сохранение межпредсердного сообщения с такой величиной вено-артериального сброса, которая обеспечивала бы декомпрессию правых отделов сердца (с уменьшением клинических проявлений правожелудочковой недостаточности) и при этом увеличивала преднагрузку левых (с увеличением СВ и доставки к тканям кислорода) без выраженной гипоксемии [7, 202-206]. Данные метаанализа 16 наблюдательных исследований у 204 пациентов, перенесших предсердную септостомию, продемонстрировали снижение давления в ПП ($p<0,001$) и увеличение СИ ($p<0,001$) наряду со снижением насыщения артериаль-*

ной крови кислородом (p<0,001) [206]. Предсердная септостомия должна выполняться только в экспертных центрах, располагающих достаточным опытом проведения подобных вмешательств [202-206]. Процедура противопоказана при давлении в ПП выше 20 мм рт.ст. и SvO_2 в покое <90% [202, 203, 206].

Не рекомендовано проведение баллонной атриосептостомии при среднем давлении в ПП выше 20 мм рт.ст. и сатурации кислородом <90% в покое в связи с повышенным риском летального исхода [10, 14, 202-206].

РКО IIIC (УУР B, УДД 2)

3.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие

Рекомендована двусторонняя трансплантация легких или трансплантация легочно-сердечного комплекса пациентам с ЛАГ при неэффективности комбинированной ЛАГ-специфической лекарственной терапии [2, 10, 207, 208].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Рекомендовано включать в лист ожидания двусторонней трансплантации легких или трансплантации легочно-сердечного комплекса больных ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ с высоким риском фатального исхода при назначении тройной комбинированной специфической терапии [2, 10].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Пациенты с ЛАГ промежуточного или высокого риска с клиническим ухудшением, получающие максимально возможную ЛАГ-специфическую терапию, нуждаются в своевременной консультации врача-хирурга (трансплантолога) для включения в лист ожидания трансплантации легких или комплекса сердце-легкие [7]. За последнее десятилетие существенно улучшилась медиана выживаемости пациентов ЛАГ после трансплантации легких: с 4,1 года в 1990-1997гг до 6,1 года в 2005-2012гг и трансплантации комплекса с 1,9 (1982-1991гг) до 5,6 года (2002-2012гг) [207]. Чаще выполняется двусторонняя трансплантация легких. Однако выживаемость после проведения трансплантации одного или двух легких примерно одинакова. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией ВПС может быть методом выбора. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации легочно-сердечного комплекса [2, 207].*

3.4. Интенсивная терапия

Симптомы тяжелой правожелудочковой СН в сочетании с системной гипотонией являются показанием для лечения в палате интенсивной терапии. Правожелудочковая СН у больных ЛАГ является следствием, главным образом, систолической дисфункции ПЖ на фоне его хронической перегрузки давлением, что приводит к повышению конечно-диастолического давления в ПЖ, давления в ПП и появлению венозного застоя в большом круге кровообращения. Повышение центрального венозного давления, в свою очередь, вызывает дисфункцию внутренних органов (застойная печень, почки и пр.). Пациент с декомпенсированной ЛАГ нуждается во всестороннем обследовании для исключения возможных триггеров клинического ухудшения (интеркуррентная инфекция, сопутствующая патология, анемия, нарушения ритма/проводимости, острая ТЭЛА, побочные эффекты лекарственной терапии) [2, 10, 208].

Пациентам ЛГ с частотой сердечных сокращений >110 уд./мин, гипотонией (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.), олигоурией и повышенным уровнем лактата рекомендуется рассмотреть госпитализацию в отделение интенсивной терапии [2, 208, 209].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендуется рассмотреть проведение катетеризации подключичной и других центральных вен у пациентов с тяжелой ЛАГ для контроля центрального венозного давления при проведении инфузионной терапии и адекватного дозирования "петлевых" диуретиков, для оценки SvO_2, характеризующей СВ и оксигенацию органов/тканей [209].

РКО IIaC (УУР C, УУД 5)

Рекомендуется рассматривать снижение уровня SvO_2, олигоурию в сочетании с повышением уровня лактата как предикторов неблагоприятного исхода заболевания [208, 209].

РКО IIaC (УУР C, УУД 5)

Рекомендуется рассмотреть возможность ЧВКС для мониторирования состояния пациентов с тяжелой правожелудочковой СН [10, 208, 209].

РКО IIaC (УУР C, УУД 5)

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения #добутамина** 2-10 мкг/кг/мин, #левосимендана** 0,05-0,2 мкг/кг/мин для оптимизации СВ и диуреза у пациентов с тяжелой ЛГ[6] [10].

РКО IIbB (УУР C, УУД 5)

Рекомендуется назначение вазопрессоров у пациентов с системной гипотензией для коррекции гемодинамических нарушений [2, 10, 209].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5) для пациентов IV ФК

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения #норэпинефрина 0,1-0,3 мкг/кг/мин пациентам с ЛГ для коррекции системной гипотензии и на-

[6] Добутамин (Dobutaminum). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Доступно по ссылке: https://www.rlsnet.ru/active-substance/dobutamin-544; Левосимендан (Levosimendan-nativ). Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-007212. Доступно по ссылке: https://www.rlsnet.ru/drugs/levosimendan-79151#sposob-primeneniia-i-dozy.

рушений перфузии жизненно важных органов, рефрактерных к другим инотропным препаратам[7] [10].

ЕОК IIbB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При лечении правожелудочковой СН ключевой задачей является поддержание среднего системного артериального давления на уровне >60 мм рт.ст. У пациентов с тяжелой СН, по возможности, следует избегать интубации трахеи, интубации бронхов раздельной и инвазивной механической вентиляции легких из-за высокого риска дальнейшего ухудшения гемодинамики и смерти [7].*

Рекомендуется рассмотреть возможность назначения ингаляционного оксида азота или илопроста для уменьшения постнагрузки ПЖ у пациентов с ЛГ [2, 10, 208, 209].

РКО IIbB (УУР С, УУД 5)

Рекомендовано рассмотреть возможность применения вено-артериальной ЭКМО в качестве временной поддержки перед трансплантацией легких или при ожидаемом разрешении триггера клинического ухудшения ЛГ у пациентов с рефрактерной правожелудочковой СН на фоне максимально возможной ЛАГ-специфической терапии [2, 10, 208, 209].

РКО IIbB (УУР С, УУД 5)

Не рекомендовано применение методов механической поддержки (вено-артериальная ЭКМО) при невозможности устранения причины декомпенсации ЛАГ или выполнения экстренной трансплантации легких [209].

РКО IIIC (УУР С, УУД 5)

Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ЛАГ представлен на рисунке 2 в приложении Б.

3.5. Специфические подгруппы легочной артериальной гипертензии

3.5.1. ЛАГ, ассоциированная с ВПС

ЛГ, ассоциированная с ВПС, включена в четыре основные группы ЛГ из пяти выделенных в клинической классификации [6, 43]:

- ЛАГ при ВПС (синдром Эйзенменгера, при ВПС с лево-правым сбросом, при малых/сопутствующих дефектах и после коррекции ВПС);
- ЛГ при патологии левых отделов сердца (врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология с посткапиллярной ЛГ);
- ЛГ при обструкции ЛА (другая обструкция — врожденные стенозы ЛА);
- ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза (сложные ВПС — пороки с унивентрикулярной гемодинамикой, сегментарная ЛГ, др.).

Полный перечень ВПС, приводящих к развитию ЛГ, приведен в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых — 2021 [43].

В Российской Федерации ЛАГ при ВПС по распространенности среди всех форм ЛАГ занимает одно из первых мест (в ряде регионов — первое). Диагностика ЛГ при ВПС имеет специфические особенности [43, 108, 113, 118, 120, 210-214].

Лечение ВПС с ЛГ включает хирургическую коррекцию (для операбельных пациентов) и медикаментозную терапию (для неоперабельных больных и в случае сохранения резидуальной ЛГ после операции) [7, 40, 43, 113, 114, 185, 212, 215-217]. Общие меры и поддерживающая терапия при ЛГ, ассоциированной с ВПС, идентичны подходам к лечению ЛАГ. Особого внимания могут заслуживать эритроцитоз (кровопускание не рекомендуется), восстановление дефицита железа и профилактика воздушной эмболии при использовании венозного доступа [7, 40, 43, 114].

Терапия ЛАГ-специфическими препаратами-АЭР, аналогами ПЦ, агонистами рецепторов ПЦ, ИФДЭ-5, стимуляторами рГЦ показана пациентам с прекапиллярными формами ЛГ: ЛАГ при ВПС и прекапиллярной ЛГ при сложных ВПС [7, 114, 185, 215, 217]. Накапливаются данные по так называемому "treat-and-repair approach" (хирургическая коррекция после курса ЛАГ-специфической терапии), однако доказательная база этого подхода пока недостаточна [216].

При анализе 59 клинических исследований (14 из них — РКИ) по терапии одобренными в Российской Федерации ЛАГ-специфическими препаратами показано, что наиболее аргументированно может применяться бозентан** (особенно при синдроме Эйзенменгера — РКИ BREATHE-5 [185]), однако и другие препараты (амбризентан**, мацитентан**, силденафил, ингаляционный илопрост, риоцигуат** и селексипаг**) имеют доказательную базу при "простых" и "сложных" ВПС с прекапиллярной ЛГ [215, 217]. При этом в инструкциях по применению показания "ЛАГ, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера", или "ЛАГ, ассоциированная с корригированными простыми ВПС" обозначены для трех (бозентан**, мацитентан** и селексипаг**) из восьми зарегистрированных в Российской Федерации специфических легочных вазодилататоров [217].

Рекомендуется обследование пациентов с ЛГ, ассоциированной с ВПС, по стандартному диагностическому алгоритму пациентов с ЛГ с обязательным использованием современных визуализирующих методов (мультиспиральная компьютерная томография, МРТ) и ЧВКС [40, 43, 113, 114]

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется пульсоксиметрия отдельно на руках и ногах в покое и при физической нагрузке пациентам с ЛГ при ВПС [7, 40, 43].

РКО IC (УУР С, УУД 5)

[7] Норадреналин (Noradrenaline. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. ЛП-002774. Доступно по ссылке: https://www.rlsnet.ru/drugs/noradrenalin-65155#.

Рекомендуется ЧВКС пациентам с ЛГ при ВПС для определения тяжести ЛГ, уточнения ее гемодинамического варианта и определения показаний к хирургической коррекции и специфической терапии [7, 108, 113, 114, 213, 214].

РКО IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется проводить оценку гемодинамики, включая отношение легочного кровотока к системному (Qp/Qs), у пациентов с ЛГ при ВПС только с помощью прямого или непрямого метода Фика [108, 113, 114, 214].

РКО IC (УУР C, УДД 5)

Не рекомендуется проведение теста на вазореактивность у взрослых пациентов с ЛАГ при ВПС [7, 43, 118, 212].

РКО IIIC (УУР CB, УДД 5)

Комментарии. *Оценка вазореактивности у взрослых пациентов с ЛАГ при ВПС не показана из-за отсутствия общепринятых критериев, указывающих на операбельность ВПС, а также из-за крайне редкого ответа пациентов с "малыми/сопутствующими дефектами" и после коррекции ВПС на терапию БКК [7, 43, 118, 212]. Терапия БКК противопоказана больным с синдромом Эйзенменгера, т.к. может способствовать увеличению веноартериального шунтирования крови и, таким образом, усугубить гипоксемию [2]. В силу вышеперечисленных обстоятельств (крайне малая вероятность положительного результата, нецелесообразность назначения БКК) проведение теста на вазореактивность у больных с синдромом Эйзенменгера не показано.*

• Рекомендуется пациентам с ЛАГ при ВПС и отношением Qp/Qs >1,5:1 радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция (A16.10.024 Закрытие дефекта перегородки сердца) при индексе ЛСС <4 ед. Вуда х м^2 [2, 40, 43, 113, 114].

РКО IC (УУР C, УДД 5)

• Рекомендуется рассмотреть возможность радикальной хирургической/эндоваскулярной коррекции (A16.10.024 Закрытие дефекта перегородки сердца) с сохранением фенестрации межпредсердной перегородки у пациентов с ЛАГ при ВПС и отношением Qp/Qs >1,5:1 при индексе ЛСС 4-8 ед. Вуда х м^2 индивидуально в зависимости от других клинических и гемодинамических показателей [2, 40, 43].

РКО IIaC (УУР C, УУД 5)

Комментарии. *Показания к радикальной хирургической/эндоваскулярной коррекции при индексе ЛСС 4-8 ед. Вуда х м^2 и к некоторым видам паллиативных эндоваскулярных операций (эмболизация легочных коллатеральных артерий при кровохарканье, стентированию ствола левой коронарной артерии при ишемии миокарда и др.) подробно рассмотрены в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых — 2021 [43].*

Не рекомендуется радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекции пациентам с ЛАГ при ВПС при индексе ЛСС >8 ед. Вуда х м^2, при синдроме Эйзенменгера и "малых/сопутствующих дефектах с ЛАГ" [2, 40, 43, 113, 114].

РКО IIIC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть возможность у пациентов с претрикуспидальными ВПС и индексом ЛСС >8 ед. Вуда х м^2 короткий (несколько месяцев) курс ЛАГ-специфической терапии с последующей повторной оценкой операбельности [40, 43, 216].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 3)

Не рекомендуется рутинная флеботомия для снижения повышенного гематокрита у пациентов с синдромом Эйзенменгера [7].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *При наличии клинических симптомов гипервязкости крови у пациентов с гематокритом >65% прежде всего следует обратить внимание на адекватную гидратацию [7].*

Рекомендуется при использовании венозного доступа у пациентов с синдромом Эйзенменгера тщательная профилактика эмболий [7, 40, 43].

РКО IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется терапия ЛАГ-специфическими препаратами следующим пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС: 1) с синдромом Эйзенменгера; 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС; 3) с ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах; 4) после операции Фонтена и двунаправленного кавопульмонального анастомоза без дополнительных источников легочного кровотока при отсутствии дисфункции системного желудочка и при наличии признаков легочной сосудистой болезни (средний транспульмональный градиент >6 мм рт.ст. и индекс ЛСС >3 ед. Вуда х м^2) и/или недостаточности кровообращения [40, 43, 113, 185, 212, 215, 217].

ЕОК I-IIa-IIb — B-C (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется назначение бозентана** пациентам с синдромом Эйзенменгера для улучшения физической работоспособности и гемодинамических показателей [7, 43, 185, 217].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Рекомендуются амбризентан**, мацитентан**, силденафил, риоцигуат**, ингаляционный илопрост и селексипаг** пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС [7, 43, 215].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется комбинированная (начальная и последовательная) терапия ЛАГ-специфическими препаратами пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС [7, 43, 113, 217].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

3.5.2. ЛАГ, ассоциированная с СтЗСТ

ССД — аутоиммунное СтЗСТ неизвестной этиологии, при котором поражение легких в виде ЛАГ или

ИЗЛ является основной причиной преждевременной смерти [218-220]. Общая распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД составляет 6,4% (95% доверительный интервал 5-8,3), а общая заболеваемость 18,2 случая на 1000 человеко-лет (95% доверительный интервал 12-27,4), по данным метаанализа [220].

Распространенность при других СтЗСТ менее изучена, что обусловлено значительной редкостью обнаружения, >70% от всех пациентов с ЛАГ при ревматических заболеваниях составляют пациенты с ССД [221-223].

Рекомендуется обследование пациентов с ЛГ при СтЗСТ по стандартному диагностическому алгоритму пациентов с ЛГ с исключением наиболее частых причин ЛГ — патология легких и/или гипоксемия и заболевания левых отделов сердца [7, 10, 14].

РКО IB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Этиология ЛГ у больных СтЗСТ неоднородна и включает: ЛАГ; ЛГ, обусловленную заболеванием легких и/или гипоксемией; посткапиллярную ЛГ, на фоне заболеваний левых отделов сердца (систолическая/диастолическая дисфункция); ЛВОБ; ХТЭЛГ у пациентов с антифосфолипидным синдромом, или после ТЭЛА [224].*

Рекомендуется ежегодный ЭхоКГ-скрининг у пациентов с ССД при наличии ЛАГ-ассоциированного фенотипа (синдром Рейно >12 лет, наличие телеангиоэктазий, положительных антицентромерных антител, повышение уровня мочевой кислоты >340 мкмоль/л, отсутствие антител к топоизомеразе-1) [2, 7, 235, 226].

РКО IB (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *Доказательства клинической ценности раннего выявления ЛАГ при ССД были получены в программах скрининга, показавших менее выраженные гемодинамические нарушения и лучшую выживаемость у выявленных пациентов [125, 126, 219]. Разработано несколько алгоритмов скрининга с использованием комбинации клинических признаков, иммунологических маркеров, ЭхоКГ, функциональных легочных тестов (исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких) и исследования уровня NT-proBNP в крови для отбора пациентов с ССД для ЧВКС (DETECT) [132] и Австралийской группы по изучению склеродермии (ASIG) [224]). Следует подчеркнуть, что вопросы скрининга ЛАГ не касаются пациентов с ССД с ИЗЛ и/или поражением левых отделов сердца. Выявление ЛГ группы 3 и 2 в ходе динамического наблюдения у этих пациентов свидетельствуют о прогрессировании ИЗЛ и/или поражения левых отделов сердца, ухудшает прогноз, и требует, в первую очередь, оптимизации терапии ИЗЛ и/или поражения левых отделов сердца, поскольку рутинное назначение ЛАГ-специфических препаратов этим пациентам может привести к ухудшению [125, 224, 236].*

ЛАГ-ассоциированный фенотип ССД включает анамнестические сведения (длительность синдрома Рейно >12 лет до первых признаков ЛАГ), клинические (телеангиэктазии, лимитированное поражение кожи или его отсутствие) и лабораторные (гиперурикемия, наличие антицентромерных антител, отсутствие антител к топоизомеразе-1) показатели, связанные с развитием ЛАГ у пациентов с ССД [227]).

Рекомендуется направлять скринированных пациентов с ССД и другими СтЗСТ со средней и высокой вероятностью ЛАГ по данным ЭхоКГ в экспертный центр ЛГ [7, 10, 14].

РКО IA (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется наблюдение пациентов с СтЗСТ и ЛГ, обусловленной ИЗЛ или заболеваниями ЛЖ, многопрофильной группой специалистов, включая врача-кардиолога, врача-пульмонолога, врача-ревматолога и др. [2, 7, 10, 14].

РКО IA (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется использовать исследование уровня мочевой кислоты в качестве дополнительного диагностического и прогностического маркера ЛАГ у пациентов с ССД [228-230].

РКО IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ССД мочевая кислота была идентифицирована как маркер повреждения микрососудов, демонстрируя хорошую корреляцию с уровнем креатинина в сыворотке и показателями гемодинамики [228]. Гиперурикемия является частым явлением при тканевой гипоксии: повышенный уровень мочевой кислоты — побочного продукта окисления пуринов, повышается при нарушении окислительного метаболизма и обнаруживается у пациентов с ЛАГ различной этиологии при доказанной корреляции с ФК по NYHA, смертностью и дистанцией ТШХ [229]. ЛАГ-специфическая терапия значительно снижает уровень мочевой кислоты в периферической крови [230].*

Рекомендуется проведение ЧВКС во всех случаях подозрения на ЛАГ, ассоциированную с СтЗСТ [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Учитывая многофакторность повышения ДЛА у пациентов с ССД и низкую их выживаемость, ведется поиск дополнительных факторов для раннего выявления ЛАГ. Для решения вопроса о необходимости ЧВКС предложены алгоритмы ранней диагностики ЛАГ, ассоциированной с ССД: в исследовании PHAROS предлагается оценка данных исследования неспровоцированных дыхательных объемов и потоков и исследование диффузионной способности легких: соотношение ФЖЕЛ/DLCO ⩾1,6; DLCO <55%; расчетное давление в ПЖ >35 мм рт.ст. [7, 231]. В исследовании DETECT для пациентов с лимитированной формой ССД в течение не <3 лет, диагностика основывалась на оценке соотношения ФЖЕЛ/DLCO, наличия телеангиэктазий, антицентромерных антител, уровня NT-*

proBNP и мочевой кислоты, учитывались такие данные, как отклонение электрической оси сердца вправо на ЭКГ, площадь ПП и Vmp по данным ЭхоКГ [128]. Отрицательная предсказательная ценность данного алгоритма составила 96%. Учитывая финансовые затраты и недоступность некоторых инструментальных методов (исследование DLCO, связанные с необходимостью ежегодного обследования, выделение групп риска, обозначенных в рекомендации, представляется наиболее целесообразным. Изолированное снижение DLCO наблюдается как при ЛАГ, так и с начальным ИЗЛ, показано, что прогностическое значение данного метода уступает диагностическому [232].

• Не рекомендуется проведение теста на вазореактивность при ЧВКС пациентам с ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Среди пациентов с ЛАГ-СтЗСТ положительный вазореактивный тест наблюдается менее, чем в 1% случаев, поэтому оценка вазореактивности во время ЧВКС у данной категории пациентов не проводится и, соответственно, БКК для лечения ЛАГ не применяются [125]. В большинстве случаев БКК применяют только в качестве терапии синдрома Рейно.*

Рекомендовано у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, применять тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛАГ [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Пациенты с СтЗСТ принимали участие в РКИ со всеми группами ЛАГ-специфических препаратов. Назначение специфической терапии ЛАГ больным с ССД позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов с 45 до 56% [125, 233]. Однако количество участвующих в РКИ пациентов с ЛАГ-СтЗСТ несопоставимо меньше по сравнению с числом пациентов с ИЛАГ. РКИ, посвященные оценке ЛАГ-специфической терапии исключительно в группе пациентов с ЛАГ-СтЗСТ, в настоящее время отсутствуют. Это имеет определенное значение, поскольку пациенты с СтЗСТ более старшего возраста часто имеют скелетно-мышечные проблемы и сопутствующую патологию, что ограничивает выполнение и интерпретацию нагрузочных проб [2, 44, 98]. У пациентов с ЛАГ-СтЗСТ отмечался меньший прирост дистанции в ТШХ по сравнению с больными с ИЛАГ. В этой связи результаты последних долгосрочных РКИ SERAPHIN и GRIPHON [45, 177], оценивающих комбинированную конечную точку в виде заболеваемости/смертности, представляют особый интерес в когорте пациентов с ЛАГ-СтЗСТ. Следует иметь в виду неоднородность группы пациентов с ЛАГ-СтЗСТ в РКИ. Течение заболевания, поражение легких и сердца, формирование ЛВОБ, сопутствующая терапия и осложнения могут существенно различаться между пациентами с системной красной волчанкой, ССД и другими СтЗСТ. В большинстве РКИ патология легких исключалась на основании данных исследования функции внешнего дыхания, тогда как выполнение КТ ОГК требуется для выявления фиброза/эмфиземы легких. Кроме того, у пациентов с СтЗСТ часто поражаются левые отделы сердца, что значительно ухудшает прогноз у пациентов с ЛГ при СтЗСТ [234, 235].*

Не рекомендуется использование иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии для лечения ЛАГ у пациентов с ССД [125, 220-222].

ЕОК IIIA (УУР С, УДД 5)

Не рекомендуется рутинное назначение антитромботических средств пациентам с ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ, при отсутствии дополнительных показаний [125, 236, 237].

ЕОК IIIB (УУР В, УДД 3)

Рекомендуется применять стратегию оценки риска с достижением низкого риска летальности в результате ЛАГ-специфической терапии у пациентов ЛАГ, ассоциированной с СтЗСТ [2, 7, 10, 14].

ЕОК/РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *РКИ, сравнивающих эффективность ЛАГ-специфической монотерапии у пациентов с ЛАГ-СтЗСТ, не проводилось. В принятии решения по выбору препаратов исходить из риска лекарственных взаимодействий, наличия поражения печени (билиарный цирроз печени) и почек. Применение стартовой комбинированной и последовательной ЛАГ-специфической терапии при ЛАГ-СтЗСТ продемонстрировало положительные эффекты, как и у пациентов с ИЛАГ, в отношении уменьшения рисков неблагоприятных событий [7, 125].*

3.5.3. ПортоПГ

ПортоПГ как прекапиллярная форма ЛГ отмечается у 2-6% пациентов с портальной гипертензией при патологии или отсутствии поражения печени, которую следует дифференцировать с гепатопульмональным синдромом. Последний развивается при заболеваниях печени, врожденных портосистемных шунтах и сопровождается дилатацией сосудов легких в ответ на гипоксемию при нормальном ЛСС [44, 123]. Гепатопульмональный синдром может предшествовать или развиваться одновременно с портоПГ [96, 238, 239].

Рекомендуется выполнять ЭхоКГ у пациентов с симптомами ЛГ при наличии патологии печени или портальной гипертензии и у всех кандидатов на трансплантацию печени [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Трансторакальная ЭхоКГ является методом выбора при подозрении на ЛГ; рекомендуется в качестве инструмента скрининга у пациентов, ожидающих трансплантацию печени [7].*

Рекомендуется проводить обследование пациентов, находящихся в листе ожидания на проведение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования или трансплантации печени, для

исключения портоПГ, как независимого предиктора смертности [2, 10, 240].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

Рекомендуется направлять пациентов с портоПГ в экспертные центры, располагающие опытом работы с заболеваниями печени и ЛГ [2, 240].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

У пациентов с портоПГ рекомендуется применять алгоритм лечения ЛАГ, учитывая тяжесть заболевания печени [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Не рекомендуется назначение ЛАГ-специфической терапии пациентам с портальной гипертензией при повышении срДЛА и СВ при нормальном ЛСС [7, 123].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

Пациентам с портоПГ рекомендуется начальная ЛАГ-специфическая монотерапия с дальнейшим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом основного заболевания и показаний к трансплантации печени [7, 123].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Пациенты с портоПГ не включались в РКИ по оценке эффективности/безопасности ЛАГ-специфической терапии, что необходимо учитывать при назначении препаратов, одобренных для лечения ЛАГ. У пациентов с портоПГ и умеренными/тяжелыми нарушениями функции печени, рекомендуется избегать назначения гепатотоксичных препаратов, в частности АЭР [241, 242]. В плацебо-контролируемом РКИ PORTICO у пациентов с портоПГ (56% пациентов с алкогольным циррозом печени, 41% — вирусным гепатитом С) на фоне терапии мацитентаном** к 12-й нед. достоверно снижалось ЛСС и срДЛА, увеличивался СИ без значимых изменений ФК при отсутствии случаев клинически значимого повышения уровня трансаминаз [243].*

У пациентов с портоПГ традиционно применяются ИФДЭ-5. В неконтролируемом исследовании у пациентов с портоПГ при ЧВКС отмечалось снижение ЛСС и срДЛА через 3 года лечения, одному из 11 пациентов удалось успешно выполнить трансплантацию печени [240, 244]. Данные о применении ингаляционных простаноидов ограничены единичными клиническими случаями. Наличие тромбоцитопении и высокого риска геморрагических осложнений требует осторожности применения этой группы препаратов.

*В РКИ PATENT-1 11 пациентов с портоПГ получали терапию риоцигуатом** 2,5 мг 3 раза/сут., однако анализа эффективности/безопасности лечения в этой подгруппе не проводилось [171]. Данные о применении агониста рецепторов ПЦ селексипага** у пациентов с портоПГ пока отсутствуют.*

Рекомендуется рассмотреть возможность трансплантации печени у пациентов с оптимальным гемодинамическим ответом на ЛАГ-специфическую терапию [2, 7, 10].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Трансплантацию печени следует рассматривать в индивидуальном порядке у пациентов с портоПГ при достижении нормальной или почти нормальной величины ЛСС [7, 123, 240].*

Не рекомендуется проводить трансплантацию печени пациентам с тяжелой портоПГ [2, 240].

ЕОК IIIC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Развитие ЛАГ сопряжено с высоким риском смертности у пациентов после трансплантации печени по причине тяжелой печеночной патологии: при срДЛА ⩾50 мм рт.ст. отмечалась 100% периоперационная смертность, при срДЛА 35-50 мм рт.ст. и ЛСС >3 ед. Вуда — 50% [7, 10]. Международное общество трансплантологов в качестве абсолютных противопоказаний к трансплантации печени предложило гемодинамические критерии, которые нуждаются в дальнейшей валидации: срДЛА ⩾35 мм рт.ст. и ЛСС >5 ед. Вуда у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию [247]. После успешной трансплантации решение о деэскалации или отмене терапии принимается на индивидуальной основе [7].*

Не рекомендуется назначение антитромботических средств пациентам с портоПГ из-за риска развития геморрагических осложнений [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Пациенты с портоПГ имеют высокий риск кровотечения, вследствие нарушенного синтеза факторов свертывания и неконтролируемой гипокоагуляции на фоне приема антикоагулянтов, наличием варикозно-расширенных вен пищевода и геморроидальных вен [10, 44, 123]. Антикоагулянтная терапия может обсуждаться при наличии жизненно важных показаний, таких как острая ТЭЛА [7].*

3.5.4. ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией

Применение высокоактивной антиретровирусной терапии и достижения в лечении оппортунистических инфекций способствовали увеличению продолжительности жизни пациентов с ВИЧ [7, 124, 245]. В спектре сердечно-сосудистых осложнений ЛАГ развивается лишь у 0,5% пациентов с ВИЧ-инфекцией и является независимым фактором риска смертности. За счет применения ЛАГ-специфической терапии удалось улучшить клинические исходы с достижением трехлетней выживаемости 72-84% [2, 44]. Патогенез ЛАГ-ВИЧ требует изучения: в воспалительных инфильтратах легких вирус не обнаруживается, что указывает на роль факторов воспаления и роста в качестве триггеров легочной сосудистой болезни у предрасположенных пациентов ВИЧ [246]. При ЛАГ-ВИЧ не выявлено корреляции между тяжестью гемодинамических нарушений и стадией основного заболевания или выраженностью иммуноде-

фицита, могут выявляться дополнительные факторы риска ЛАГ, такие как заболевание печени (хронический вирусный гепатит В или С) или воздействие лекарств/токсинов [7, 247].

Не рекомендуется выполнение ЭхоКГ у бессимптомных пациентов с ВИЧ инфекцией [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Из-за его низкой распространенности ЛАГ при ВИЧ-инфекции ЭхоКГ-скрининг считается нерациональным у бессимптомных пациентов. ЭхоКГ следует проводить у пациентов с необъяснимой одышкой для выявления сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ВИЧ, таких как миокардит, кардиомиопатия, ЛАГ [2, 7]. Алгоритм диагностики при ЛАГ-ВИЧ соответствует общепринятому, ЧВКС обязательна для подтверждения прекапиллярного типа ЛГ [2, 7].*

Рекомендовано назначение высокоактивной антиретровирусной терапии всем пациентам с ЛАГ-ВИЧ для улучшения прогноза [7, 246].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В современных рекомендациях высокоактивная антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ вне зависимости от уровня CD4+ и вирусной нагрузки [7, 124]. Применение высокоактивной антиретровирусной терапии не предупреждает развитие ЛАГ и не оказывает влияния на гемодинамические параметры. Анализ 509 случаев ЛАГ-ВИЧ за период 1987-2009гг показал, что выживаемость была выше у пациентов, получающих антиретровирусную терапию (55% vs 22%, p<0,01), у пациентов, получающих только ЛАГ-специфическую терапию (76% vs 32%), при сочетании антиретровирусной и ЛАГ-специфической терапии (69% vs 38%, p<0,01) [246].*

Рекомендуется начальная монотерапия пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ- инфекцией с дальнейшим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий [7].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Пациенты с ЛАГ-ВИЧ не включались в большинство РКИ. БКК не назначаются этой категории больных в связи с отсутствием вазореактивности [2, 7]. Убедительные доказательства в пользу преимущества того или иного класса ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛАГ-ВИЧ не получены. Целесообразность использования комбинированной терапии основывается на данных регистров, полученных у пациентов с ИЛАГ [4, 24, 26]. Следует принимать во внимание риск возникновения новых состояний и заболеваний, которые могут существенно изменять как течение ВИЧ и ЛАГ, так и проводимую терапию с учетом межлекарственных взаимодействий. Развитие ХОБЛ при ЛАГ-ВИЧ может способствовать развитию гипоксемии [124].*

*Применение неселективного АЭР бозентана** в проспективном открытом исследовании BREATHE-4 у 16 пациентов с ЛАГ-ВИЧ через 16 нед. приводило к улучшению ФК (ВОЗ) и дистанции в ТШХ, увеличению СИ и снижению срДЛА при хорошей переносимости препарата [247]. С учетом потенциального взаимодействия с антиретровирусными препаратами требуется тщательный лабораторный мониторинг при назначении бозентана** [7]. Единичные пациенты с ЛАГ-ВИЧ включались в РКИ ARIES-1/2, GRIPHON и SERAPHIN [10, 45, 161, 177]. ИФДЭ-5 наиболее часто применяются для лечения пациентов с ЛАГ-ВИЧ, приводя к улучшению ФК и уменьшению срДЛА. Хотя при совместном приеме с ингибиторами протеаз установлено повышение концентрации силденафила в крови, в рутинной клинической практике не описано нежелательных явлений и системной гипотонии [166]. При ЛАГ-ВИЧ пока отсутствуют данные о применении стимулятора рГЦ риоцигуата**, а также комбинированной терапии. Следует назначать ЛАГ-специфическую монотерапию на фоне противовирусных препаратов системного действия, в последующем под контролем профиля безопасности рекомендуется принятие индивидуальных решений о комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, не достигших статуса низкого риска [7].*

Не рекомендуется рутинное назначение антитромботических средств пациентам с ЛАГВИЧ [7, 10, 14].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В комплексной терапии ЛАГ-ВИЧ антитромботические средства обычно не применяются в связи с высоким риском кровотечений на фоне тромбоцитопении и сопутствующей патологии, а также вследствие межлекарственных взаимодействий [2, 44]. При наличии жизнеугрожающих клинических ситуаций (острая ТЭЛА), высоком риске тромботических событий антикоагулянтная терапия может обсуждаться в индивидуальном порядке.*

3.5.5. ЛВОБ и ЛКГ

ЛВОБ и ЛКГ — редкие формы ЛГ с характерным ремоделированием венул МКК [2, 7, 88]. Верификация диагноза нередко возможна только при выполнении аутопсии. В результате полногеномного генетического обследования 13 семей с ЛВОБ выявлены биаллельные мутации в гене *EIF2AK4*, установлен аутосомно-рецессивный тип наследования. В одном случае доказана ЛКГ, что позволяет рассматривать ЛВОБ и ЛКГ как два клинико-патологических варианта ЛАГ с поражением венул/капилляров МКК [2]. Наряду с генетической предрасположенностью факторами риска ЛВОБ/ЛКГ являются применение алкилирующих средств, органических растворителей и, возможно, лучевая терапия [10, 27]. При СтЗСТ и ВИЧ-инфекции может наблюдаться морфологический тип ЛВОБ/ЛКГ, что приводит к осложнениям ЛАГ-специфической терапии у таких пациентов [25, 88].

Пациентов с подозрением на ЛВОБ/ЛКГ рекомендуется в срочном порядке направлять в экспертный центр ЛГ для верификации диагноза [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Для диагностики ЛВОБ/ЛКГ применяется сочетание клинических и рентгенологических данных, исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких, генетического тестирования для подтверждения ЛАГ с вовлечением легочных венул/капилляров [88]. Рентгенография легких позволяет выявить линии Керли, увеличение лимфатических узлов средостения и интерстициальную инфильтрацию в дополнение к другим признакам ЛГ [44]. КТ ОГК является основным методом неинвазивной диагностики ЛВОБ, выявляющим триаду характерных признаков: центролобулярный симптом "матового стекла", утолщение междольковых перегородок увеличение лимфатических узлов средостения [2, 7, 88].*

ЛВОБ/ЛКГ может сопровождаться альвеолярными кровотечениями, поэтому в бронхоальвеолярном лаваже часто присутствует высокий процент сидерофагов [42]. Для пациентов ЛВОБ характерно резкое снижение (<50%) DLCO на фоне отсутствия существенных нарушений механики дыхания и легочных объемов [121]. Гистологическое исследование остается золотым стандартом для подтверждения диагноза ЛВОБ/ЛКГ, однако проведение биопсии легких не рекомендуется в связи с высоким риском осложнений [2, 7]. Выявление биаллельной мутации гена EIF2AK4 у пациентов с семейными формами позволяет подтвердить диагноз ЛВОБ/ЛКГ без проведения биопсии. Несмотря на локализацию патологического процесса в легочных венулах и капиллярах, ДЗЛА у пациентов часто бывает ниже 15 мм рт.ст. Проведение вазореактивного теста при подозрении на ЛВОБ не рекомендуется в связи с риском отека легких. При назначении длительной ЛАГ-специфической терапии следует учитывать высокую вероятность развития отека легких [10].

Для пациентов ЛВОБ/ЛКГ рекомендовано рассмотреть назначение ЛАГ-специфической терапии в индивидуальном порядке под контролем клинических симптомов и показателей газообмена, учитывая высокий риск развития отека легких [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется направление пациентов ЛВОБ/ЛКГ в центр трансплантологии для включения в лист ожидания трансплантации легких или комплекса сердце-легкие [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР СА, УДД 5)

3.6. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа II)

Патология левых отделов сердца представляет собой одну из наиболее частых причин ЛГ: на долю группы II приходится 65-80% всех случаев повышения ДЛА. Гемодинамический тип посткапиллярной ЛГ ассоциируется с высокой смертностью [2, 7, 19]. Эта форма ЛГ отмечается при нарушениях функции ЛЖ — СН с низкой ФВ (СНнФВ) и СНсФВ, митральных и аортальный клапанных пороках, врожденных/приобретенных сердечно-сосудистых заболеваниях [32, 33, 241, 242].

Данные о распространенности ЛГ варьируют в зависимости от метода выявления (ЭхоКГ или ЧКВС) и патологии ЛЖ: у пациентов с СНнФВ и СНсФВ составляет 40-72% и 36-83%, соответственно [32, 33, 111]. Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ встречается в 12-38% случаев [2, 10]. У пациентов с клапанными пороками сердца ЛГ выявляется у 65% пациентов с аортальным стенозом по данным ЭхоКГ и практически у всех пациентов с митральным стенозом, а также у большинства пациентов со значительной митральной регургитацией [19, 32, 33, 248]. Риск смертности увеличивается по мере повышения ЛСС: у пациентов с СНнФВ, СНсФВ, клапанной патологией ЛСС >5 ед. Вуда указывает на наличие выраженного прекапиллярного компонента и имеет неблагоприятное прогностическое значение, что следует учитывать у пациентов, перенесших хирургическое лечение по коррекции клапанов, трансплантацию сердца или имплантацию искусственного ЛЖ, а также при направлении больных в экспертные центры ЛГ [15, 107, 249].

В патофизиологии ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца выделяются такие механизмы, как пассивное повышение давления наполнения ЛЖ и обратная передача давления на сосуды МКК; эндотелиальная дисфункция, как причина вазоконстрикции ЛА и ремоделирования легочных сосудов, как венул, так и/или артериол; дилатация/дисфункция ПЖ с развитием относительной трикуспидальной регургитации; нарушение сопряжения между ЛА и ПЖ [250, 251].

ЛГ группы II может развиваться по двум сценариям: с преимущественным поражением левых отделов сердца ("левожелудочковый фенотип") или ремоделированием как левых, так и правых отделов сердца ("правожелудочковый фенотип"). Последний ассоциирован с высокой смертностью. При проведении ЧКВС следует учитывать, что петлевые диуретики могут снизить величину ДЗЛА. Наиболее сложной задачей является проведение дифференциальной диагностики между ЛГ при СНсФВ и ЛАГ (табл. А3.6, Приложение А3).

У пациентов с патологией левых отделов сердца ЛГ может быть обусловлена другими причинами — ХТЭЛГ или ЛАГ, сопутствующими заболеваниями легких (ХОБЛ, обструктивное апноэ сна и др.). Пациенты с ЛГ при СНсФВ могут иметь низкую величину DLCO, которая является независимым предиктором прогноза [111, 249].

Перед проведением обследования при подозрении на тяжелую ЛГ у всех пациентов с заболеваниями левых отделов сердца рекомендуется оптимизировать лечение основного заболевания [13, 38, 252].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *ЧВКС должна проводиться в экспертных центрах после достижения стабильного состояния в результате оптимизации лечения. Диуретики остаются ключевым подходом к медикаментозной терапии при наличии задержки жидкости у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца [7, 10, 32, 33, 253].*

Рекомендуется направление в экспертный центр пациентов с заболеваниями левых отделов сердца при подозрении на выраженную прекапиллярную ЛГ и/или маркерами дисфункции ПЖ с целью дообследования [7, 10, 15, 111].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *У пациентов с ЛГ группы II клинические симптомы и данные физикального осмотра могут определяться как основным заболеванием, так и повышением ДЛА. Наличие венозного застоя в легких указывает на возможное нарушение функции ЛЖ (см. раздел 5.1.1). Повышение BNP/NT-proBNP отмечается как при лево-, так и при правожелудочковой недостаточности [15, 32]. ЭхоКГ позволяет провести дифференциальный диагноз, определить гемодинамический вариант ЛГ и наличие дисфункции ПЖ [56-60]. Диагностическую информацию дополнит ЭКГ, методы визуализации, эргоспирометрия [7, 107]. Следует направлять в экспертные центры пациентов с неясным диагнозом при преобладании прекапиллярного компонента (ЛСС >5 ед. Вуда) для принятия индивидуальных решений.*

Рекомендуется проведение ЧВКС при подозрении на ЛГ у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца при необходимости определения стратегии лечения [7, 10, 15, 111].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Инвазивная оценка гемодинамики должна проводиться в экспертных центрах у пациентов в клинически стабильном состоянии в результате оптимизации терапии. Показаниями к ЧВКС у пациентов с ЛГ группы II являются: подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ; подозрение на тяжелую ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом при СНсФВ; обследование перед трансплантацией сердца [7, 15]. Показано, что гемодинамические параметры (срДЛА, ЛСС, податливость ЛА, транспульмональный и диастолический градиент давления) у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца ассоциируются с клиническими исходами [7, 15, 111, 252]. Наиболее информативным из них является величина ЛСС [111]. У пациентов с высокой вероятностью комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ при нормальном ДЗЛА в покое в условиях экспертного центра следует рассмотреть проведение теста с водной нагрузкой [254].*

Пациентам с ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца при комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и пограничном ДЗЛА (13-15 мм рт.ст.) рекомендовано рассмотреть дополнительное тестирование с водной нагрузкой для исключения посткапиллярного компонента [111, 254].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 3)

Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с тяжелой трикуспидальной регургитацией с/без заболеваний левых отделов сердца перед хирургическим или интервенционным лечением [7, 10, 15, 111].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Не рекомендуется назначение препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца [7].

ЕОК IIIA (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Пациентам с ЛГ при патологии левых отделов сердца не показано назначение ЛАГ-специфической терапии. Ее эффективность оценивалась в небольших краткосрочных исследованиях и РКИ, которые в целом показали отсутствие снижения заболеваемости и улучшения клинических исходов, при этом у ряда пациентов наблюдалась задержка жидкости и увеличивалась частота госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН [111, 28, 252]. Однако назначение ЛАГ-специфических препаратов может обсуждаться у больных с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом в условиях РКИ под наблюдением специалистов экспертного центра ЛГ.*

Рекомендуется индивидуальный подход к лечению пациентов с тяжелой ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца (ЛСС >5 ед. Вуда) [7].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с тяжелой ЛГ вследствие заболеваний левых отделов, получающими препараты, одобренные для лечения ЛАГ [7].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

3.7. Легочная гипертензия вследствие патологии легких и/или гипоксемии (группа III)

ЛГ часто наблюдается у пациентов с ХОБЛ и/или эмфиземой, ИЗЛ, комбинацией легочного фиброза и эмфиземы и синдромом ожирения-альвеолярной гиповентиляции [16, 17, 121]. У пациентов с нарушением дыхания во время сна ЛГ встречается редко при отсутствии сопутствующей патологии — ХОБЛ или дневной гиповентиляции [7]. Считается, что на высоте >2500 м ЛГ, вызванная гипоксией, развивается у 0,5% населения, что связано с географическими и генетическими факторами [17, 34, 149, 150].

У пациентов с заболеванием легких ЛГ классифицируется на основании гемодинамической оценки как нетяжелая или тяжелая. Ранее тяжелая ЛГ определялась при срДЛА >35 мм рт.ст. или при срДЛА

⩾25 мм рт.ст. в сочетании с СИ <2,5 л/мин/м^2 [2, 10]. В настоящее время показано, что ЛСС >5 ед. Вуда является оптимальным порогом для прогнозирования неблагоприятных исходов у пациентов с ЛГ как при ХОБЛ, так и ИЗЛ [255]. Нетяжелая ЛГ распространена на ранних стадиях ХОБЛ и ИЗЛ по спирометрическим критериям, тяжелая ЛГ встречается у 1-5% пациентов с ХОБЛ и от 32 до 85% <10% пациентов с поздними стадиями ИЗЛ [256-258]. Такой разброс распространенности отражает различные стадии заболевания, причем на более поздних этапах ЛГ встречается чаще. Следует отметить, что даже нетяжелая ЛГ при заболеваниях легких отрицательно влияет на симптомы и выживаемость пациентов и связана с увеличением частоты госпитализаций [259-261]. Развитие тяжелой ЛГ, как правило, не зависит от показателей функции дыхания, и как правило, сопровождается гипоксемией и/или гиперкапнией и значительным снижением DLCO [262].

У пациентов с заболеваниями легких следует исключать ХТЭЛГ или ЛАГ [121]. Сопутствующие заболевания сердца также часто встречаются у пациентов с заболеваниями легких и могут способствовать развитию ЛГ. Выделяют различные фенотипы ЛГ у пациентов с заболеванием легких, включая легочно-сосудистый фенотип, который характеризуется лучшей сохранностью спирометрических показателей, низким DLCO, гипоксемией [16, 121, 263, 264].

Рекомендуется оптимизировать лечение основного заболевания, включая гипоксемию, нарушения дыхания во время сна и/или альвеолярную гиповентиляцию, у всех пациентов с заболеваниями легких перед проведением обследования при подозрении на тяжелую ЛГ [7, 121].

ЕОК/РКО IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется направление в экспертный центр пациентов с заболеваниями легких при подозрении на тяжелую ЛГ с целью дообследования [7].

ЕОК/РКО IC (УУР С, УДД 5)

При подозрении на ЛГ у пациентов с заболеванием легких рекомендуется выполнение ЭхоКГ в сочетании с исследованием кислотно-основного состояния и газов крови, исследованием неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследованием диффузионной способности легких, данными КТ ОГК [2, 7, 10].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При подозрении на ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии следует учитывать наличие факторов риска ЛАГ или ХТЭЛГ; клинические признаки и особенности течения заболевания (например, быстрое ухудшение после стабильного многолетнего течения, потребность в кислороде); ФВД, включая анализ DLCO и газов артериальной крови); уровень NT-proBNP; данные ЭКГ, ЭхоКГ, визуализации с помощью КТ ангиографии легочных сосудов или сцинтиграфии легких и, в отдельных случаях, МРТ для оценки необходимости проведения ЧВКС. Эргоспирометрия необходима для оценки дыхательной или СН у пациентов с заболеваниями легких [121], хотя данные о клиническом использовании для выявления пациентов с ЛГ при заболеваниях легких ограничены.*

Рекомендуется проведение ЧВКС при тяжелых заболеваниях легких при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ, а также в случае тяжелой правожелудочковой СН, при отборе кандидатов на трансплантацию легких и хирургическую редукцию легочного объема [7, 10, 14, 121].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Показания к ЧКВС при ЛГ вследствие заболеваний легких включают оценку возможности хирургического лечения (при рассмотрении вопроса о возможности проведения трансплантации легких и операции по уменьшению объема легких), подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ, а также в тех случаях, когда дополнительная информация поможет фенотипированию заболевания и выбору тактики лечения [7, 264, 265]. Предпочтительно проведение инвазивного обследования в экспертных центрах ЛГ при достижении клинически стабильного состояния в результате оптимизации лечения основного заболевания легких.*

Рекомендуется проведение ЧВКС пациентам с заболеванием легких и подозрением на ЛГ при необходимости определения стратегии лечения [2, 7, 264].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Рекомендуется оптимальное лечение основного заболевания легких, включая длительную оксигенотерапию, у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких и хронической гипоксемией [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 2)

Комментарии. *Терапевтические подходы при ЛГ группы III основываются на оптимизации лечения основного заболевания легких, включая назначение оксигенотерапии и неинвазивной искусственной вентиляции легких, при наличии показаний, а также участие в программах легочной реабилитации [121]. Имеются ограниченные и противоречивые данные об использовании препаратов, одобренных для лечения нетяжелой ЛГ, с возможным неблагоприятным влиянием на гемодинамику, переносимость физической нагрузки, газообмен и исходы у этой категории пациентов [2, 7].*

Назначение ЛАГ-специфических препаратов не рекомендуется пациентам с нетяжелой ЛГ при заболеваниях легких [2, 7, 10, 14].

ЕОК/РКО IIIC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Исследования по применению препаратов, одобренных для лечения ЛАГ при ЛГ, связанной с ХОБЛ или эмфиземой, показали противоречивые результаты и, в основном, ограничены небольшим размером выборки, короткой продолжительностью и недостаточной гемодинамической характеристикой ЛГ [2, 7, 121]. Из-за отсутствия крупных РКИ в настоящее*

время недостаточно доказательств для рекомендации препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, пациентам с ЛГ при ХОБЛ. Пациенты ХОБЛ с подозрением или подтвержденной тяжелой ЛГ должны быть направлены в центры ЛГ для принятия индивидуального решения. В ряде исследований 2-й и 3-й фазы при назначении АЭР или силденафила пациентам с ЛГ при ИЗЛ, получены отрицательные результаты [2, 10]. Результаты ряда РКИ с участием пациентов с ЛГ при ХОБЛ, также оказались негативными [7]. Однако, в настоящее время имеются достоверные данные о пользе применения силденафила у пациентов с ИЗЛ [265], показано улучшение выживаемости, функциональных легочных тестов и увеличение толерантности к физической нагрузке у пациентов, получающих такую терапию.

Рекомендуется индивидуальной подход к лечению пациентов с тяжелой ЛГ вследствие заболеваний легких [2, 7, 10, 14].

ЕОК/РКО IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть назначение силденафила пациентам с тяжелой ЛГ на фоне ИЗЛ [2, 7, 10, 14, 265].

ЕОК/РКО IIaC (УУР С, УДД 4)

Не рекомендуется назначение амбризентана** пациентам с ЛГ вследствие идиопатического легочного фиброза [7, 266].

ЕОК/РКО IIIB (УУР В, УДД 2)

Комментарий. *При назначении амбризентана** пациентам с ИЗЛ с/без ЛГ были получены неблагоприятные сигналы о безопасности, связанные с повышенным риском клинического ухудшения [266].*

Не рекомендуется назначение риоцигуата** пациентам с ЛГ при идиопатической интерстициальной пневмонии [7, 267].

ЕОК/РКО IIIB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Применение риоцигуата** было связано с повышенным риском событий клинического ухудшения, включая риск смертности, у пациентов с ЛГ, ассоциированной с идиопатическими интерстициальными пневмониями [267].*

3.8. Легочная гипертензия вследствие обструкции легочных артерий (группа IV)

ХТЭЛГ характеризуется посттромбоэмболическим обструктивным ремоделированием ветвей ЛА в сочетании с вторичной дистальной васкулопатией сосудов МКК с развитием прекапиллярной ЛГ [2, 7, 35, 39]. При отсутствии точных эпидемиологических данные считается, что заболеваемость ХТЭЛГ составляет 5-15 случаев на миллион населения в год [7, 20, 35, 119]. Частота ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых двух лет после эпизода симптомной ТЭЛА [53, 85]. При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует исключать другие причины обструкции ЛА (саркома ЛА, эмболия опухолевыми клетками, паразитические (эхинококкозные кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы ЛА).

Диагноз ХТЭЛГ основывается на результатах обследования пациента с жалобами на одышку и/или снижение толерантности к физическим нагрузкам, проведенного спустя, как минимум, 3 мес. антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах при выявлении критериев прекапиллярной ЛГ (срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА <15 мм рт.ст. и ЛСС >2 ед. Вуда) в сочетании с визуализацией посттромбоэмболического поражения ЛА по данным КТ ангиографии легочных сосудов и/или ангиографии ЛА селективной (ангиопульмонография) и/или наличия дефектов перфузии при перфузионной сцинтиграфии легких при отсутствии вентиляционных дефектов [7]. При наличии посттромбоэмболических поражений ЛА по данным методов визуализации у пациентов без прекапиллярной ЛГ диагностируется ХТЭБЛ [35, 121].

ХТЭЛГ является редким поздним осложнением ТЭЛА, при этом влияние большинства классических факторов риска развития венозных тромбоэмболических событий на формирование ХТЭЛГ не подтверждено. Для таких протромботических состояний как антифосфолипидный синдром, истинная полицитемия, спленэктомия, гомозиготное носительство полиморфного варианта гена V фактора свертывания крови, высокодозовая заместительная гормональная терапия при гипотиреозе, наличие внутрисердечных устройств, воспалительные заболевания кишечника, активное онкологическое заболевание была продемонстрирована ассоциация с развитием ХТЭЛГ. Перечисленные состояния наряду с анамнезом рецидивирующих венозных тромбозов, поражение крупных ветвей ЛА при острой ТЭЛА с признаками перегрузки ПЖ следует относить к факторам риска развития ХТЭЛГ [7, 18, 268].

Клинические симптомы ХТЭЛГ неспецифичны, у четверти пациентов в анамнезе отсутствует указание на эпизод ТЭЛА, а одышка развивается постепенно, что затрудняет своевременную диагностику заболевания [269]. Для ранней диагностики ХТЭЛГ следует учитывать, что острая ТЭЛА может развиваться на фоне существующей у пациента ХТЭЛГ. Об этом могут свидетельствовать такие признаки, как повышение расчетной СДЛА >60 мм рт.ст. по данных ЭхоКГ и признаки ХТЭЛГ при КТ [39, 84].

Сохранение жалоб у пациента на снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку через 3 мес. антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА, особенно при наличии факторов риска ХТЭЛГ требует выполнения ЭхоКГ и оценки вероятности ЛГ у больного [270]. При низкой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ и наличия у симптомного пациента факторов риска ХТЭЛГ целесообразно выполнение эргоспирометрии для дифференциальной диагностики одышки и отбора пациентов для дальнейшего обследования, включая ЧВКС [48, 96, 271-273].

КТ ОГК с внутривенным болюсным контрастированием является важным инструментом дифференциального диагноза и оценки операбельности пациента с ХТЭЛГ [77, 79, 84, 274-276]. Альтернативные методы визуализации перфузии, такие как построение перфузионных карт по данным двухэнергетической КТ или МРТ имеют диагностический потенциал, но ограниченную доступность, что затрудняет их многоцентровую валидизацию. ЧВКС в сочетании с ангиографией ЛА селективной (ангиопульмонография) выполняется в условиях экспертного центра, является обязательным диагностическим методом для верификации диагноза ХТЭЛГ, оценки операбельности пациента и определения лечебной стратегии [277-279].

Алгоритм обследования больного с подозрением на ХТЭЛГ/ХТЭБЛ представлен на рисунке 3, Приложение Б.

В лечении пациентов ХТЭЛГ применяется мультимодальный подход с выбором в пользу хирургического лечения у всех технически операбельных пациентов; неоперабельным пациентам назначается специфическая терапия, одобренная для лечения больных ЛАГ: с учетом прекапиллярного характера ЛГ с наличием дистальной легочной васкулопатии при ХТЭЛГ обосновано применение ЛАГ-специфической терапии [35, 39, 47, 277]. При технической возможности проведения эндоваскулярного лечения пациентам проводятся сессии транслюминальной БАП ЛА [279-281].

Рекомендуется проведение лабораторного скрининга на антифосфолипидный синдром у пациентов с ХТЭЛГ [7, 35, 39, 47].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется проведение оценки операбельности мультидисциплинарной командой в экспертном центре ЛГ для выполнения легочной тромбэндартерэктомии (ЛЭЭ) у всех пациентов с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ [7, 10, 35, 39, 47].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Основным методом лечения ХТЭЛГ считается ЛЭЭ, смертность при которой в крупных европейских центрах составляет ⩽3,5% [35, 268, 277, 278]. Трехлетняя выживаемость пациентов после ЛЭЭ составляет 90% [35, 47, 268]. Решение об операбельности больного принимается мультидисциплинарной командой (врач-кардиолог/врач-пульмонолог — специалист по ЛГ, врач-рентгенолог, врач-сердечно-сосудистый хирург и врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению) в экспертном центре ЛГ, имеющем достаточный опыт выполнения хирургического, эндоваскулярного лечения, назначения и оценки эффективности ЛАГ-специфической терапии этой категории больных [2, 7, 35]. Больной признается неоперабельным, если решение принимается, как минимум, двумя независимыми экспертными центрами. Критериями отбора пациентов для хирургического лечения служит доступность тромбов в стволе ЛА, долевых или сегментарных ЛА. Возраст пациента не является противопоказанием к оперативному лечению, так же, как и величина ЛСС и наличие дисфункции ПЖ.*

Рекомендуется проведение ЛЭЭ технически операбельным пациентам с ХТЭЛГ [7, 10, 35, 39, 268, 277].

ЕОК IB (УДД С, УУР 5)

Комментарии. *В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ТЭЛА, пациентам ХТЭЛГ проводится билатеральная эндартерэктомии из ветвей ЛА в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения [278, 282-285]. Послеоперационный реперфузионный отек может потребовать проведения веноартериальной ЭКМО [19, 39, 286].*

У многих пациентов ХТЭЛГ применяются комбинированные подходы лечения — сочетание ЛЭЭ, эндоваскулярного и медикаментозного лечения, при этом выбор методов и их последовательности определяется анатомическим вариантом поражения ЛА, выраженностью нарушений гемодинамики МКК, профилем сопутствующей патологии [47, 268, 286-289]. В случае отказа от операции у потенциально операбельного больного с проксимальным вариантом поражения ЛА (главные и долевые ветви ЛА) пятилетняя выживаемость значительно снижается и составляет 53% vs 83% у пациентов после ЛЭЭ [290]. Накоплен некоторый опыт, свидетельствующий об эффективности ЛЭЭ у пациентов с ХТЭБЛ в плане улучшения толерантности к физическим нагрузкам, при этом решение о необходимости оперативного лечения должно приниматься с тщательным анализом соотношения риск/польза [7, 35, 39, 268].

Пациентам с ХТЭЛГ через 3-6 мес. после ЛЭЭ рекомендуется проведение комплексного обследования, включая проведение ЧВКС [2, 35, 119, 268].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Оценку эффективности ЛЭЭ следует проводить через 3-6 мес. после оперативного лечения с оценкой гемодинамики МКК. Резидуальная ЛГ после ЛЭЭ развивается у 25-36% пациентов. Основываясь на данных небольшого числа наблюдательных исследований и РКИ, оценивающих эффективность ЛАГ-специфической терапии, критериями резидуальной ЛГ после ЛЭЭ следует считать: срДЛА >25 мм рт.ст., ДЗЛА <15 мм рт.ст. и ЛСС >4 ед. Вуда [286, 288, 289, 291, 292]. По заключению российских экспертов, в качестве критериев резидуальной ЛГ после ЛЭЭ целесообразно применять принятые критерии прекапиллярной ЛГ: срДЛА ⩾25 мм рт.ст., ДЗЛА <15 мм рт.ст. и ЛСС ⩾3 ед. Вуда.*

Дальнейшее наблюдение пациентов должно осуществляться ежегодно с выполнением неинвазивной стратификации риска [293-295].

Рекомендуется пожизненное назначение антитромботических средств в терапевтических дозах

всем пациентам с ХТЭЛГ для профилактики рецидива венозных тромбоэмболических событий [7, 35, 124, 268].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Не рекомендуется назначение прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) пациентам с ХТЭЛГ в связи с отсутствием данных об их эффективности и безопасности [7, 35, 124, 268].

РКО IIIC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Пациентам с ХТЭЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия. С учетом отсутствия данных РКИ, сравнивающих эффективность применения АВК и ПОАК, приоритет в назначении должен отдаваться АВК (при условии оптимальной приверженности пациента терапии и возможности контроля МНО с целевыми значениями 2,5-3,5. Это мнение экспертов поддержано данными нескольких наблюдательных исследований, свидетельствующих о большей частоте повторных тромбозов при использовании ПОАК при сравнении с применением АВК у пациентов с ХТЭЛГ [35, 296, 297]. У пациентов с ХТЭБЛ решение о длительной антикоагулянтной терапии принимается индивидуально после дообследования и оценки риска повторного эпизода венозного тромбоза [35, 270].*

Рекомендуется пожизненный прием антитромботических средств в виде АВК пациентам с ХТЭЛГ и подтвержденным антифосфолипидным синдромом [7, 35, 270].

ЕОК IC (УДД C УУР 5)

Комментарий. *Пациентам ХТЭЛГ в случае подтверждения антифосфолипидного синдрома назначается антикоагулянтная терапия АВК, поскольку при применении ПОАК имеется риск рецидива венозных тромбоэмболий [298, 299].*

Назначение ЛАГ-специфической терапии рекомендуется пациентам с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ при срДЛА ⩾25 мм рт.ст. и ЛСС ⩾3 ед. Вуда в соответствии с доказательной базой по применению препаратов [7, 39].

РКО IA (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Эффективность препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, у пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ в настоящее время доказана исключительно у пациентов со срДЛА ⩾25 мм рт.ст. и ЛСС ⩾3 ед. Вуда [39, 47].*

Рекомендуется назначение стимулятора рГЦ-риоцигуата** пациентам с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ для улучшения переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей [290].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Терапия риоцигуатом** в течение 16 нед. у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ (при невозможности выполнение ЛЭЭ) или у больных с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ (n=261) по результатам исследования CHEST-1 приводила к улучшению дистанции в ТШХ и параметров гемодинамики, включая снижение ЛСС [290].*

Рекомендовано рассмотреть возможность off-label применения препаратов, одобренных для лечения ЛАГ у неоперабельных больных с ХТЭЛГ [7, 35, 39, 299-301].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Рекомендовано рассмотреть возможность комбинированной специфической терапии у пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ [7, 35, 39, 299-301].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *АЭР, ИФДЭ-5, аналоги ПЦ у больных ХТЭЛГ не доказали эффективность в проведенных РКИ, поэтому могут использоваться off-label для терапии неоперабельных пациентов или больных с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, в т.ч. в составе комбинированной терапии [179, 309, 310]. В Евразийских рекомендациях по лечению ХТЭЛГ с учетом результатов РКИ в спектре дополнительных специфических препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, рекомендуются:*

— ингаляционный #илопрост 10 мкг каждые 3-4 ч через контур ИВЛ до 8 ингаляций в сут. в течение 3-4 сут. с последующим назначением при сохранении резидуальной ЛГ пероральной специфической терапии, как препарат 2-го выбора;

*— #мацитентан** 10 мг 1 раз/сут. или силденафил 60 мг/сут. как препараты 3-го выбора;*

*— назначение комбинированной терапии, включающей риоцигуат** или ИФДЭ-5 в сочетании с АЭР или ингаляционным илопростом рассматривается у неоперабельных пациентов при невозможности проведения БАП ЛА [39, 299, 301].*

Рекомендовано рассмотреть возможность выполнения БАП ЛА у пациентов с неоперабельной/резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в экспертном центре ЛГ [7, 10, 14, 35].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарий. *Поэтапная БАП ЛА у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ при невозможности выполнения ЛЭЭ, у больных с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ продемонстрировала высокую эффективность в виде улучшения параметров гемодинамики (снижения ЛСС на 49-66%), функции ПЖ и физической работоспособности пациентов [279-281, 303-309]. Решение о необходимости проведения БАП ЛА принимается в рамках мультидисциплинарного подхода, БАП ЛА должна выполняться опытным врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению в экспертных центрах с опытом ведения пациентов ХТЭЛГ.*

При выполнении эндоваскулярного лечения у пациентов с неоперабельной/резидуальной ЛГ после ЛЭЭ рекомендуется поэтапное вмешательство на ограниченном числе ветвей ЛА для снижения риска осложнений [7, 10, 14, 35].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Наиболее частыми осложнениями БАП ЛА являются перфорация сосуда и тяжелое реперфузионное поражение легких [310-312]. Количество необходимых этапов БАП ЛА для получения положительного гемодинамического результата зависит от анатомического варианта поражения ЛА и опыта врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению [313].*

Рекомендуется рассмотреть возможность комбинированного лечения в виде сочетания или последовательного применения БАП ЛА и специфической медикаментозной терапии у пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ [7, 10, 39].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Для снижения частоты и выраженности реперфузионного поражения легких, согласно мнению экспертов, основанном на результатах РКИ RACE при ЛСС >4 ед. Вуда целесообразно применение риоцигуата** перед проведением сессий БАП ЛА [291, 304].*

Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения эндоваскулярного лечения в условиях экспертного центра ЛГ у технически операбельных пациентов с ХТЭЛГ в случае, если проведение ЛЭЭ сопряжено с высоким периоперационном риском [7, 306, 308].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения ЛЭЭ или БАП ЛА у симптомных пациентов с ХТЭБЛ на индивидуальной основе с учетом анатомического поражения ЛА в условиях экспертного центра ЛГ [7, 10, 39].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Решение о проведении ЛЭЭ или БАП ЛА у пациентов ХТЭБЛ принимается в условиях экспертного центра ЛГ с тщательной оценкой соотношения риск/польза [35, 124, 268].*

Рекомендуется рассмотреть возможность применения ЛАГ-специфической терапии в течение 2-3 мес. у операбельных пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики в качестве предоперационной подготовки перед выполнением ЛЭЭ, если проведение ЛЭЭ сопряжено с высоким периоперационным риском [39, 47].

ЕОК IIbC (УУР С УДД 5)

Комментарии. *В зарубежной практике считается, что применение ЛАГ-специфической терапии может быть отсрочкой оперативного лечения [314], однако по данным российского регистра почти 80% имеют III-IV ФК, проявления тяжелой ХСН (44,1%) [269], что обозначает возможность рассматривать назначение ЛАГ-специфической терапии технически операбельным больным ХТЭЛГ в течение 2-3 мес. в рамках предоперационной подготовки для улучшения функционального и гемодинамического статуса.*

Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рисунке 4, Приложение Б.

3.9. Особенности ведения пациенток детородного возраста с легочной гипертензией

Пациенткам с ЛГ не рекомендуется беременность [2, 7, 10, 14, 39, 42, 43].

ЕОК IIIB (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *ЛГ ассоциируется с высоким уровнем материнской и перинатальной смертности [10, 14]. Больные ЛАГ и ХТЭЛГ относятся к IV группа риска материнской летальности (ВОЗ), при которой беременность противопоказана [315]. Во время беременности в организме женщины происходят существенные адаптационные изменения: физиологическая гиперволемия и увеличение частоты сердечных сокращений приводят к значительному (от 30 до 50%) повышению СВ; дыхательный объем легких к концу гестационного периода возрастает на 30-40%, частота дыхания увеличивается на 10%. Указанные изменения могут привести к декомпенсации ЛГ [2, 316, 317].*

Рекомендуется консультация врача-кардиолога и врача-акушера-гинеколога в центре с опытом ведения беременных с ЛГ для подбора оптимального метода контрацепции с учетом высокого риска прогрессирования заболевания на фоне беременности у пациенток детородного возраста [10, 316, 318].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

3.9.1. Методы контрацепции

• Не рекомендуется назначать синтетические эстрогены (G03CB) пациенткам с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений [10, 42, 47, 316, 318].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется сочетание двух методов контрацепции для достижения надежного контрацептивного эффекта у пациенток с ЛГ [10, 316, 319].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Методы контрацепции обсуждаются в индивидуальном порядке с учетом сопутствующей патологии. С учетом IV группы риска материнской летальности (ВОЗ) при ЛАГ и ХТЭЛГ рекомендуется использовать методы контрацепции с уровнем неэффективности <1% (стерилизация мужчины/женщины [324], этоногестрел в форме имплантата, внутриматочные спирали [315]. Гормональные контрацептивы системного действия, инъекции, пластыри трансдермальные, вагинальные кольца и диафрагмы) не рекомендуется в качестве единственного метода, поскольку в 6-12% случаев они неэффективны [320]. Предпочтительно назначение медроксипрогестерона** и этоногестрела, которые обладают эффективным действием и лишены многих побочных эффектов синтетических эстрогенов (G03CB) [2, 39, 47], однако необходимо учитывать, что эффективность контрацепции снижается на фоне приема АЭР бозентана** (раздел 3.2.2.2). Система внутриматочная терапевтическая является современным и высокоэффективным средством, следует учитывать*

риск развития вазовагальных реакций и инфекционных осложнений во время имплантации системы [316]. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности [2, 42]. Применение гормональных контрацептивов системного действия может обсуждаться у пациенток, принимающих антитромботические средства [10, 14].

В качестве эффективного метода экстренной контрацепции рекомендуется применение левоноргестрела после незащищенного секса [318, 320].

РКО IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Левоноргестрел назначается в дозе 1,5 мг однократно в течение 72 ч после незащищенного секса (уровень неэффективности 1,1%).*

3.9.2. Ведение беременности у пациенток с ЛГ

Проведение диагностики и лечения ЛГ в период беременности представляет значительные трудности, связанные с ограничением диагностических возможностей и выбором медикаментозной терапии. В настоящее время в мире отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с ЛГ, вследствие наличия этических аспектов проблемы проведения крупных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, и все доступные рекомендации носят в основном уровень доказательности С, основываясь на опыте экспертов и отдельных центров.

Рекомендуется искусственное прерывание беременности (аборт) в случае наступления беременности [10, 316].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Согласно модифицированной классификации ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, при которой беременность противопоказана [10, 316]. Пациентке с ЛАГ должно быть предложено прерывание беременности либо досрочное родоразрешение (в зависимости от срока беременности). Медицинский аборт должен быть выполнен до 22 нед. беременности в специализированном центре [315]. Наиболее оптимальным сроком для прерывания беременности является срок в 10±3 нед. гестации [10, 318, 321, 322]. Прерывание беременности на более поздних сроках по рискам развития осложнений сопоставимо с рисками досрочного родоразрешения на 32-34-й нед. беременности. Медикаментозные и хирургические методы прерывания беременности одинаково эффективны и сопоставимы по частоте развития серьезных осложнений. Однако, по данным литературы, чаще проводятся хирургические манипуляции (2,1 vs 0,6%) [323]. Медикаментозное прерывание беременности целесообразно рассматривать до 9 нед. беременности с использованием низких доз #мизопростола (100 мг) [316].*

В случае отказа от прерывания беременности/досрочного родоразрешения рекомендуется ведение беременности пациентки мультидисциплинарной командой с регулярным наблюдением и родоразрешением в специализированных перинатальных центрах III уровня [10, 316].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В случае отказа от прерывания беременности/досрочного родоразрешения пациентка ведется с беременностью высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в т.ч. и фатальных, с участием мультидисциплинарной команды в составе врача-кардиолога, врача-акушера-гинеколога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-педиатра и специалиста по ЛГ [10, 315, 316]. Осмотр беременной врачом-кардиологом (ЭхоКГ, ТШХ, исследование уровня NT-proBNP в крови и пульсоксиметрии) проводится каждые 2-4 нед., а при необходимости — еженедельно (в третьем триместре беременности в случае пролонгации беременности) [318]. При появлении признаков клинического ухудшения ЛАГ на любом сроке беременности показана госпитализация пациентки в специализированный центр [315, 316].*

Рекомендуется проведение ЭхоКГ во время беременности каждые 4-6 нед. или в случае ухудшения состояния пациентки ЛГ [10, 315, 318].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть возможность проведения ЧВКС беременным с ЛГ при наличии показаний с диагностической целью [2, 10, 315, 316].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется выполнение чреспищеводной ЭхоКГ беременным с ЛГ для исключения ВПС при недостаточной информативности трансторакальной ЭхоКГ [2, 10].

ЕОК IC (УУР CB, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения ангиографии ЛА селективной (ангиопульмонография) при наличии жизненных показаний, в т.ч. и при подозрении на острую ТЭЛА [2, 315, 316].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Предпочтение отдается КТ с низким уровнем лучевой нагрузки (0,01-0,66 мГр) [316].*

Рекомендуется рассмотреть продолжение ЛАГ-специфической терапии во время беременности пациенткам, получавшим ее до беременности, с заменой лекарственных препаратов, обладающих потенциальным тератогенным и эмбриотоксическим действием, на более безопасные [2, 10, 315, 316].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть назначение ЛАГ-специфической терапии во время беременности пациенткам без предшествующего лечения с учетом потенциальных тератогенных и эмбриотоксических эффектов препаратов [5, 308, 309].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Объем ЛАГ-специфической терапии (монотерапия или комбинированная терапия) опреде-*

ляется на основании стратификации риска летальности [5]. В качестве препарата первой линии часто используется ИФДЭ-5 силденафил в стартовой дозе 20 мг 3 раза/сут. Назначение ингаляционного илопроста во время беременности и после родов показано пациенткам с III-IV ФК (ВОЗ). В подгруппе пациентов с положительным вазореактивным тестом необходимо инициировать терапию БКК [2, 10, 44, 315].

• Не рекомендуется назначать АРЭ и риоцигуат** беременным или планирующим беременность пациенткам с ЛАГ в связи с тератогенным и эмбриотоксическим действием препаратов [7, 10, 160, 316].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется отменить варфарин** у беременных с ЛАГ/ХТЭЛГ, получавших антикоагулянтную терапию АВК до беременности, из-за эмбрио- и фетотоксических эффектов препарата с назначением низкомолекулярных гепаринов (АТХ группа гепарина) в терапевтических дозах в течение всей беременности [10, 158, 316].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется продолжить или начать терапию низкомолекулярными гепаринами (АТХ группа гепарина) в терапевтических дозах в расчете на вес до беременности и в течение всей беременности беременным с ХТЭЛГ [10, 316].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

У беременных с ЛАГ, не получавших антикоагулянтную терапию до беременности, возможно рассмотреть назначение низкомолекулярных гепаринов (АТХ группа гепарина) в профилактических дозах в течение всей беременности [2, 10, 316, 323].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 4)

Не рекомендуется назначение антитромботических средств беременным пациенткам с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности этих препаратов [10, 316, 323].

ЕОК IIIC (УУР С, УДД 5)

Рекомендуется рассмотреть подавление лактации у пациенток с ЛАГ/ХТЭЛГ после родоразрешения для снижения риска развития неблагоприятных событий [10, 315, 316].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Лактация является метаболически затратным процессом; в послеродовом периоде пациентки с ЛАГ/ХТЭЛГ нуждаются в ранней оптимизации специфической терапии препаратами, экскретирующимися с грудным молоком. Лактацию подавляют с помощью стандартных доз каберголина (0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) или бромокриптина** (2,5 мг в день родоразрешения, далее 2,5 мг 2 раза/сут. в течение 14 дней) [10, 316].*

Рекомендуется мультидисциплинарного консилиума для определения плана родоразрешения беременных с ЛАГ/ХТЭЛГ [10, 316].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Ключевые вопросы связаны со сроками и способом родоразрешения, планом ведения послеродового периода (необходимость механической поддержки, пребывание в палате интенсивной терапии). Предпочтительным способом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, учитывая меньшие риски геморрагических, инфекционных и тромбоэмболических осложнений, а также менее выраженные гемодинамические изменения по сравнению с кесаревым сечением. Считается, что пациенток с ЛАГ/ХТЭЛГ III-IV ФК возможно родоразрешать оперативным путем с мониторированием параметров центральной гемодинамики и газового состава крови [2, 10, 315, 318]. Во многих специализированных центрах рекомендуется проводить родоразрешение досрочно в сроки 34-36 нед. беременности, при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения — 32 нед., максимальный (при условии нормально протекающей беременности и гемодинамической стабильности пациентки) — 37-38 нед. [322, 323].*

В послеродовом периоде рекомендуется применение оксида азота или ингаляционного илопроста** [10, 316].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

См. раздел 3.1. Общие рекомендации, физическая активность и реабилитация.

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Рекомендуется оценка клинического статуса у всех пациентов ЛАГ с определением функционального класса (ВОЗ) каждые 6-12 мес. и через 3-6 мес. после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Оценка клинического статуса у каждого пациента необходима для оценки тяжести состояния/стратификации риска и выполняется врачом на каждом визите. Следует последовательно оценить динамику жалоб больного (выраженность одышки, наличие синкопальных состояний, болей в груди, периферических отеков, наличие/характер нарушений ритма сердца), изменение толерантности к физической нагрузке, а также приверженность к рекомендуемой терапии. Пациентам ЛАГ с III-IV ФК (ВОЗ) следует рекомендовать ведение дневника артериального давления, пульса, веса для оценки на визите наблюдения. При физикальном осмотре оцениваются признаки право-*

желудочковой СН и сатурация периферической крови с помощью пульсоксиметрии. Результатом опроса и осмотра больного является оценка ФК (ВОЗ), который, несмотря на субъективность оценки, обладает высокой предсказательной ценностью [10, 324]. Увеличение ФК является одним из важных показателей прогрессирования заболевания и требует поиска причин клинического ухудшения [7].

Рекомендуется выполнение ТШХ каждые 6-12 мес. и через 3-6 мес. после изменения ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Дистанция в ТШХ в метрах фиксируется в абсолютных цифрах, используется для стратификации риска, при этом оценивается динамика пройденной дистанции между визитами. Однако ее прогностическое значение оспаривается: по данным регистра REVEAL снижение дистанции в ТШХ более чем на 15% ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [325]. При выполнении ТШХ следует дополнительно оценивать выраженность одышки по шкале Борга (Приложение Г), динамику сатурации периферической крови, уровня артериального давления и частоты сердечных сокращений на фоне нагрузки [98, 326].*

• Рекомендуется выполнение ЭхоКГ всем пациентам ЛАГ каждые 6-12 мес. и через 3-6 мес. после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *ЭхоКГ остается доступным и безопасным инструментом динамического наблюдения за пациентами ЛГ (раздел 2.4) [2, 7, 10, 14]. Прогностическими параметрами для больных ЛАГ остаются площадь ПП и наличие выпота в перикарде, следует учитывать индекс эксцентричности ЛЖ, соотношение диаметров правого и левого желудочков, сократительную способность ПЖ. При недостаточной информативности ЭхоКГ пациентам с ЛАГ рекомендуется проведение МРТ для точной оценки УО и СВ [7]. Наиболее информативными прогностическими показателями являются снижение ФВ ПЖ, конечно-диастолический индекс и конечно-систолический индекс ЛЖ [7, 89, 90].*

Рекомендуется выполнение ЧВКС пациентам ЛАГ при решении вопроса о проведении предсердной септостомии и/или постановке больного в лист ожидания трансплантации легких или комплекса сердце-легкие [2, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Выполнение ЧВКС следует рассмотреть у пациентов ЛАГ через 3-6 мес. после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Проведение ЧВКС рекомендовано рассмотреть у стабильных пациентов ЛАГ с периодичностью каждые 6-12 мес. [7].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *В настоящее время отсутствует доказательная база в пользу выполнения регулярных ЧВКС для достижения лучших исходов у пациентов ЛАГ. Однако существует консенсус экспертов о необходимости проведения ЧВКС при пересмотре объема ЛАГ-специфической терапии или обсуждении вопроса о проведении предсердной септостомии и/или постановке пациента в лист ожидания трансплантации. Остается открытым вопрос о показаниях к выполнению ЧВКС для динамического наблюдения стабильных пациентов. Подходы отличаются между экспертными центрами, начиная от регулярной инвазивной оценки гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения за больными.*

Выполнение эргоспирометрии следует рассмотреть через 3-6 мес. после коррекции ЛАГ-специфической терапии [2, 5, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Выполнение эргоспирометрии возможно рассмотреть каждые 6-12 мес. у стабильных пациентов ЛАГ или при клиническом ухудшении [7].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Наибольшей прогностической ценностью обладают такие интегральные показатели эффективности газообмена в легких, как пиковое потребление кислорода и вентиляционный эквивалент по углекислому газу [10, 14, 100]. Значения VO_2peak <11,4 мл/мин/кг и VE/VCO_2 >45 ассоциированы с низкой выживаемостью у пациентов с ЛАГ [326].*

Рекомендуется исследование уровня NT-proBNP в крови каждые 6-12 мес. и через 3-6 мес. после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Уровень BNP/NT-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда ПЖ и обладает прогностической информацией как при установлении диагноза, так и во время динамического наблюдения за пациентом [7]. Концентрация BNP/NT-proBNP имеет большую вариабельность, поэтому результат следует интерпретировать с учетом клинической ситуации. Хотя BNP имеет более тесную корреляционную связь с гемодинамикой МКК и менее зависит от функции почек, NT-proBNP представляется более сильным прогностическим маркером [327].*

Рекомендуется исследование газового состава крови каждые 6-12 мес. и через 3-6 мес. после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2, 7, 10, 14].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *На визитах наблюдения у стабильных пациентов ЛАГ возможна замена исследования*

кислотно-основного состояния и газов крови на оценку пульсоксиметрии [7].

Рекомендуется проводить пульсоксиметрию на каждом визите наблюдения у всех пациентов с ЛГ [7, 10, 14].

РКО IC (УУР С, УДД 5)

Алгоритм проведения обследования в рамках динамического наблюдения представлен в таблице А3.5, Приложение А3.

6. Организация оказания медицинской помощи

6.1. Показания для плановой госпитализации:

• Верификация этиологии и гемодинамического типа ЛГ;

• Выполнение вазореактивного теста (у пациентов с впервые выявленной ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов);

• Определение показаний для начальной стратегии ЛАГ-специфической терапии;

• Определение показаний к трансплантации легких или комплекса сердце-легкие;

• Беременность и родоразрешение;

• Экстракардиальные хирургические вмешательства;

• Неэффективная ЛАГ-специфическая терапия на амбулаторном этапе.

6.2. Показания для экстренной госпитализации:

• Осложнения ЛАГ, требующие интенсивной терапии: декомпенсированная правожелудочковая СН с системной гипотонией и/или олигурией;

• Острая ТЭЛА;

• Легочное кровотечение;

• Гемодинамически значимые нарушения ритма/проводимости;

• Рецидивирующие синкопальные состояния.

6.3. Показания к выписке пациента из стационара:

— Гемодинамическая стабильность без инотропной поддержки;

— Переход на пероральные диуретики.

6.4. Иные организационные технологии

При анализе работы медицинской организации с пациентами с ЛГ целесообразно анализировать следующие показатели:

• процент пациентов, которым выполнено адекватное обследование в зависимости от уровня медицинской организации;

• процент пациентов, которым выполнена ЧВКС в экспертном центре до инициации ЛАГ-специфической терапии;

• процент пациентов с впервые установленной ИЛАГ/НЛАГ/ЛАГ при приеме лекарств/токсинов с выполнением вазореактивного теста до назначения специфической терапии в экспертном центре;

• процент пациентов ЛАГ с выбором стратегии ЛАГ-специфической терапии в соответствии стратификации риска;

• процент пациентов, перенесших экстракардиальные хирургические вмешательства в условиях экспертного центра;

• процент пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в амбулаторных условиях, врачом-кардиологом, специалистом по ЛГ;

• процент пациентов, обеспеченных ЛАГ-специфической терапией, в течение одного месяца после верификации диагноза ЛАГ/ХТЭЛГ;

• процент пациентов, которым своевременно определены показания к трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса;

• процент пациентов с ХТЭЛГ, направленных в экспертный центр для определения показаний к ЛЭЭ, БАП ЛА или медикаментозной терапии.

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Цели лечения пациентов с ЛГ:

• достижение критериев низкого риска (общая смертность <5% в течение года для больных с ЛАГ);

• коррекция всех модифицируемых факторов риска (профилактика интеркуррентных инфекций, предупреждение беременности, оптимальное лечение сопутствующей патологии и др.);

• замедление прогрессирования и/или уменьшение частоты госпитализаций в связи с ЛАГ/ХТЭЛГ при регулярном наблюдении и своевременной коррекции специфической и поддерживающей терапии.

Критерии оценки качества медицинской помощи

• наличие развернутого клинического диагноза формы ЛГ, соответствующего МКБ-10 с указанием функционального класса (ВОЗ);

• выполнение стандарта обследования в зависимости от уровня медицинского учреждения (табл. А3.10, Приложение А3);

• верификация диагноза или определение маршрутизации в экспертный центр;

• проведение стратификации риска летальности;

• обоснованность выбора стратегии ЛАГ-специфической терапии;

• обоснованность проведения хирургического лечения у пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ;

• наличие рекомендаций по амбулаторному ведению пациентов;

• своевременность направления беременных с ЛГ в экспертный центр;

• направление в экспертный центр пациента с ЛАГ/ХТЭЛГ для выполнения экстракардиального хирургического вмешательства.

Критерии экспертного центра ЛГ

Наличие мультидисциплинарной команды специалистов (врач-кардиолог, врач-пульмонолог, врач-рентгенолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-сердечно-сосудистый хирург, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, врач-ревматолог, медицинский психолог), отдельные специалисты (например, врач-пульмонолог, врач-ревматолог, медицинский психолог, врач-акушер-гинеколог и др.) могут привлекаться в мультидисциплинарную команду из других учреждений! [2, 10, 14, 39].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Возможность быстрого перенаправления в специализированные отделения (ревматология), выполнение ЛЭЭ, хирургической коррекции ВПС, трансплантации легких или комплекса легкие-сердце [2, 10, 14, 39].

ЕОК IA (УУР C, УДД 5)

Динамическое наблюдение не менее 50 пациентов с верифицированным диагнозом ЛАГ/ХТЭЛГ и не менее двух новых случаев диагностики ЛАГ/ХТЭЛГ ежемесячно [2, 10, 14, 39].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Выполнение не менее 20 вазореактивных тестов в год у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с лекарственными препаратами/токсинами [2, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

Проведение клинических исследований II и III фаз у пациентов с ЛГ [2, 7, 10, 14].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым при ЛГ (коды по МКБ – 10: I27.0, I27.2, I27.8)

N п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-терапевта или врача-кардиолога	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/Нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (Исследование уровня мочевины в крови. Исследование уровня мочевой кислоты в крови. Исследование уровня креатинина в крови. Исследование уровня общего белка в крови. Исследование уровня общего билирубина в крови. Исследование уровня глюкозы в крови. Исследование уровня натрия в крови. Исследование уровня калия в крови. Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови. Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови. Определение активности аланинаминотрансферазы в крови. Исследование уровня С-реактивного белка в сыворотке крови)	Да/Нет
4.	Выполнен анализ крови на ВИЧ (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови)	Да/Нет
5.	Выполнена компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов или дано направление в экспертный центр легочной гипертензии	Да/Нет
6.	Выполнена регистрация электрокардиограммы в 12 отведениях (при установлении диагноза)	Да/Нет
7.	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
8.	Выполнена эхокардиография	Да/Нет
9.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков или дано направление в экспертный центр легочной гипертензии	Да/Нет
10.	Пациент взят под диспансерное наблюдение (при установленном диагнозе легочная артериальная гипертензия и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия)	Да/Нет
11.	Дано направление в экспертный центр легочной гипертензии	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при ЛГ (коды по МКБ – 10: I27.0, I27.2, I27.8)

N п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога	Да/Нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/Нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический (Исследование уровня мочевины в крови. Исследование уровня мочевой кислоты в крови. Исследование уровня креатинина в крови. Исследование уровня общего белка в крови. Исследование уровня общего билирубина в крови. Исследование уровня глюкозы в крови. Исследование уровня натрия в крови. Исследование уровня калия в крови. Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови. Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови. Определение активности аланинаминотрансферазы в крови)	Да/Нет
4.	Выполнен анализ крови на ВИЧ (определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови) если не выполнено при оказании при первично помощи	Да/Нет
5.	Выполнено исследование уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида	Да/Нет
6.	Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием (в экспертном центре в случае, если не выполнена в амбулаторных условиях)	Да/Нет
7.	Выполнена регистрация электрокардиограммы	Да/Нет
8.	Выполнена эхокардиография	Да/Нет
9.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков (в экспертном центре в случае, если не выполнена в амбулаторных условиях)	Да/Нет
10.	Выполнена чрезвенозная катетеризация сердца пациентам с подозрением на наличие ЛАГ или ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения при невозможности выполнения дано направление в экспертный центр для выполнения	Да/Нет
11.	Выполнена чрезвенозная катетеризация сердца в сочетании с селективной ангиопульмонографией (у больных с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией) при невозможности выполнения дано направление в экспертный центр для выполнения	Да/Нет
12.	Проведена терапия блокаторами кальциевых каналов — производных дигидропиридина или #дилтиазема для лечения пациентов идиопатической, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов при наличии положительного вазореактивного теста	Да/Нет
13.	Проведена специфическая стартовая монотерапия у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, портопульмональной гипертензии, при синдроме Эйзенменгера (пациентам с впервые установленным диагнозом)	Да/Нет
14.	У пациентов ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов, ЛАГ на фоне СтЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов низкого риска без сердечно-легочной коморбидности проведена начальная монотерапия АЭР, ИФДЭ-5, риоцигуатом** или селексипагом**	
15.	Проведена эскалация ЛАГ-специфической терапии (на основании данных оценки риска смертности при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
16.	Проведена легочная тромбэндартерэктомия технически операбельным пациентам с ХТЭЛГ при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
17.	Назначена специфическая терапия пациентам с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в случае неоперабельности (при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет

Сокращения: АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия, СтЗСТ — системное заболевание соединительной ткани, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Литература/References

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't? BMJ. 1996;312(7023):71-72.
2. Galiè 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2016;37(1):67-119.
3. Andreeva NS, Rebrova OYu, Zorin NA, et al. Systems for assessing the reliability of scientific evidence and the credibility of recommendations: comparative characteristics and prospects for unification. Medical technologies. Assessment and selection. 2012;4:10-24. (In Russ.) Андреева Н.С., Реброва О.Ю., Зорин Н.А. др. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2012;4:10-24.
4. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:37-45.
5. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801889. doi:10.1183/13993003.01889-2018.
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801913.
7. 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). Eur Heart J. 2022;43(38):3618-731.
8. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J. 2009;34(4):888-94.
9. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. Lancet Respir Med. 2020;8:873-84.
10. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 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.
11. 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.
12. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, et al. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:4-10.
13. Frost A, Badesch D, Simon JR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801904.
14. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019). Eurasian Journal of Cardiology. 2020;1:78-122. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019). Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;1:78-122.
15. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:53-62.
16. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. Eur Respir J. 2013;41:1292-301.
17. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. Eur Respir J. 2019;53:1801914.
18. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2017;26(143):160112.
19. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. Lancet Respir Med. 2016;4:306-22.
20. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. Pulm Circ. 2021;11:2045894020977300.
21. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. BioMed Research International. 2020:6836973. doi:10.1155/2020/6836973.
22. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med. 1987;107(2):216-23.
23. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. Eur Respir J. 2020;58:2004229.
24. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Circulation. 2010;122(2):156-63.
25. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010;137(2):376-87.
26. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Int J Cardiol. 2013;168(2):871-80.
27. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C.Chest. 2021;159:1197-207.
28. Cornet L, Khouri C, Roustit M, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with protein kinase inhibitors: a pharmacovigilance-pharmacodynamic study. Eur Respir J. 2019;53:1802472.
29. Weatherald J, Bondeelle L, Chaumais MC, et al. Pulmonary complications of BcrAbl tyrosine kinase inhibitors. Eur Respir J. 2020;56:2000279.
30. Chen SC, Dastamani A, Pintus D, et al. Diazoxide-induced pulmonary hypertension in hyperinsulinaemic hypoglycaemia: Recommendations from a multicentre study in the UK. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91:770-5.
31. Global Burden of Disease Study Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2015;386:743-800.
32. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. Arch Med Sci. 2019;15(1):262-73.
33. Tichelbacker T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension and valvular heart disease. Herz. 2019;44:491-501.
34. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. Eur Respir J. 2019;53(6):1900985.
35. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2021;57(6):2002828.
36. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. Clin Res Cardiol. 2018;107(7):548-53. doi:10.1007/s00392-018-1215-5.
37. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2017;50:1700465.
38. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40:3297-317.
39. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian Journal of Cardiology. 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.
40. Bokeria LA, Gorbachevsky SV, Shmalts AA. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults (clinical recommendation). Thoracic and cardiovascular surgery. 2017;59(2):135-47. (In Russ.) Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых (клиническая рекомендация). Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2017;59(2):135-47.
41. Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of the clinical, functional and hemodynamic profile, drug therapy and prognosis assessment in patients with inoperable chronic thromboembolic and idiopathic pulmonary hypertension according to the Russian Registry. Therapeutic Archive. 2019;91(9):77-87. (In Russ.) Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. Терапевтический архив. 2019;91(9):77-87.
42. Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Therapeutic Archive. 2014;9:4-23. (In Russ.) Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертонии. Терапевтический архив. 2014;9:4-23.
43. Chazova IE, Gorbachevsky SV, Martynyuk TV, et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects in adults (2021). Eurasian Journal of Cardiology. 2022;2:6-70. (In Russ.) Чазова И.Е., Горбачевский С.В., Мартынюк Т.В. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца у взрослых (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2022;2:6-70.
44. Martynyuk TV. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: LLC "Medical Information Agency", 2018. 304 p. (In Russ.) Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия:

диагностика и лечение. Москва: ООО "Медицинское информационное агентство", 2018. 304 с. ISBN: 978-5-6040008-0-9.
45. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369(9):809-18.
46. Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: analysis of a six-year follow-up according to the National Register. Therapeutic Archive. 2019;91(1):10-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):10-31.
47. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A guide for doctors. Edited by T.V. Martynyuk, acad. RAS I. E. Chazova. Moscow: LLC "Medical Information Agency", 2023. 416 p. (In Russ.) Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Руководство для врачей. Под ред. Т. В. Мартынюк, акад. РАН И. Е. Чазовой. Москва: ООО "Медицинское информационное агентство", 2023. 416 с.
48. Helmersen D, Provencher S, Hirsch AM, et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A Canadian Thoracic Society clinical practice guideline update. Can J Respir Crit Care Sleep Med. 2019;3:177-98.
49. Alykova FH, Blinova EV, Sakhnova TA, et al. Changes in the electrocardiogram in 12 leads in patients with idiopathic pulmonary hypertension. The medical alphabet. 2018;36(4): 29-35. (In Russ.) Алокова Ф. Х., Блинова Е. В., Сахнова Т. А. и др. Изменения электрокардиограммы в 12 отведениях у больных с идиопатической легочной гипертензией. Медицинский алфавит. 2018;36(4):29-35.
50. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2011;37:1096-103.
51. Rich JD, Thenappan T, Freed B, et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013;167:669-76.
52. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI, et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. Pulm Circ. 2018;8(2): 2045894018769874.
53. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Thromb Res. 2011;128:21-6.
54. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005;26:948-68.
55. Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, et al. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(6):733-46.
56. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23:685-713.
57. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quannults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. EurHeart J Cardiovasc Imaging. 2015;16:233-70.
58. Belevskaya AA, Dadasheva ZH, Saidova MA, et al. Possibilities of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension and assessment of cardiac remodeling. Medical business. 2015;1:111-21. (In Russ.) Белевская А. А., Дадачева З. Х., Саидова М. А. и др. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. Лечебное дело. 2015;1:111-21.
59. Neklyudova GV, Naumenko JK. Echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. Practical pulmonology. 2015;2:48-56. (In Russ.) Неклюдова Г. В., Науменко Ж. К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. Практическая пульмонология. 2015;2:48-56.
60. Kazymly AV, Ryzhkov AV, Simakova MA, et al. The importance of two-dimensional echocardiography in assessing the severity of patients with pulmonary hypertension. Kardiologiia. 2016;56(1):25-30. (In Russ.) Казымлы А. В., Рыжков А. В., Симакова М. А. и др. Значение двухмерной эхокардиографии в оценке степени тяжести пациентов с легочной гипертензией. Кардиология. 2016;56(1):25-30.
61. Balakrishnan B, Owens B, Hayes R, Wen S. A Systematic Review of Echocardiographic Parameters for the Screening of Pulmonary Hypertension: What Are the Odds? Cureus. 2022;14(12):e32185. doi:10.7759/cureus.32185.
62. D'Alto M, Di Maio M, Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. Eur Respir J. 2022;60:2102548.
63. Magnino C, Omede P, Avenatti E, et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. Am J Cardiol. 2017;120(9):1667-73.
64. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS, et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. Chest. 2011;139(5):988-93.
65. Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and strengths of doppler/echo pulmonary artery systolic pressure-right heart catheterization correlations: a systematic literature review. Echocardiography. 2015;32(1):10-8.
66. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. J Am Coll Cardiol. 1985;6(2):359-65.
67. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. J Am Heart Assoc. 2014;3(4): e001103.
68. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(12):e033084.
69. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. E Clinical Medicine. 2021;34:100822.
70. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol. 1997;30(6):1527-33.
71. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic Screening for Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2018;72(22):2778-88.
72. Farmakis IT, Demerouti E, Karyofyllis P et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Is It Time to Reconsider Its Prognostic Utility? J Clin Med. 2021;10(13):2826.
73. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:2429-51.
74. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. J Nucl Med. 2007;48:680-4.
75. Arkhipova OA, Martynyuk TV, Samoylenko LE, et al. Perfusion scintigraphy of the lungs in patients with pulmonary hypertension of various etiologies. Eurasian Journal of Cardiology. 2015;4:21-5. (In Russ.) Архипова О. А., Мартынюк Т. В., Самойленко Л. Е. и др. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. Евразийский кардиологический журнал. 2015;4:21-5.
76. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Magn Reson Imaging. 2017;46:1693-7.
77. Masy M, Giordano J, Petyt, G, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Eur Radiol. 2018;28:5100-110.
78. Czerner CP, Schoenfeld C, Cebotari S, et al. Perioperative CTEPH patient monitoring with 2D phase-contrast MRI reflects clinical, cardiac and pulmonary perfusion changes after pulmonary endarterectomy. PLOS ONE. 2020;15(9):e0238176.
79. Dissaux, B, Le Floch, PY, Robin, P, et al. Pulmonary perfusion by iodine subtraction maps CT angiography in acute pulmonary embolism: comparison with pulmonary perfusion SPECT (PASEP trial). Eur Radiol. 2020;30:4857-64.
80. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. Eur Respir J. 2021;57:2004455.
81. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. Eur Radiol. 2020;30:4918-29.
82. Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;10:e0126985.
83. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Radiol. 2012;22:310-7.
84. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. J Heart Lung Transplant. 2019;38:731-8.
85. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. Thromb Haemost. 2014;112:598-605.
86. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with perfusion SPECT/CT. Int J Cardiol. 2017;243:538-43.
87. Veselova TN, Demchenkova AYu, En MYu, et al. The assessment of lung perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using CT and scintigraphy. REJR. 2022;12(2):94-103. (In Russ.) Веселова Т. Н., Демченкова А. Ю., Ен М. Ю. и др. Оценка перфузии легких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией методами компьютерной томографии и сцинтиграфии. REJR. 2022;12(2):94-103. doi:10.21569/2222-7415-2022-12-2-94-103.
88. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. Lancet Respir Med. 2017;5:125-34.
89. Schiebler ML, Bhalla S, Runo J, et al. Magnetic resonance and computed tomography imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension. J Thorac Imaging. 2013;28(3):178-93.

90. de Siqueira MEM, Pozo E, Fernandes VR, et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18(1):39.
91. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2019; 20(6):605-19.
92. Ray JC, Burger C, Mergo P, et al. Pulmonary arterial stiffness assessed by cardiovascular magnetic resonance imaging is a predictor of mild pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiovasc Imaging. 2019;35(10):1881-92.
93. Ohno Y, Yoshikawa T, Kishida Y, et al. Unenhanced and contrast-enhanced MR angiography and perfusion imaging for suspected pulmonary thromboembolism. Am J Roentgenol. 2017;208(3):517-30.
94. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. J Cardiovasc Magn Reson. 2012;14:40-50.
95. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. JACC Cardiovasc Imaging. 2013;6:1036-47.
96. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. SwissMed Wkly. 2003;133:163-9.
97. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. Circulation. 2020;141:678-93.
98. Shmalts AA. Dynamics of the six-minute walking distance as an indicator of the effectiveness of specific pulmonary vasodilators. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022;18(3):342-9. (In Russ.) Шмальц А. А. Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических легочных вазодилататоров. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):342-9.
99. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2012;60(13):1192-201.
100. Taran IN, Valieva ZS, Martynyuk TV, et al. The contribution of spiroveloergometry to the diagnostic algorithm of examination of patients with pulmonary arterial hypertension. The medical alphabet. Hospital (cardiology). 2016;3:19-23. (In Russ.) Таран И. Н., Валиева З. С., Мартынюк Т. В. и др. Вклад спировелоэргометрии в диагностический алгоритм обследования больных с легочной артериальной гипертензией. Медицинский алфавит. Больница (кардиология). 2016;3:19-23.
101. Kazymly AV, Berezina AV, Ryzhkov AV, et al. Cardiopulmonary testing as a method for assessing the severity of patients with precapillary pulmonary hypertension. Cardiology. 2014;54(12):22-8. (In Russ.) Казымлы А. В., Березина А. В., Рыжков А. В. и др. Кардиопульмональное тестирование как метод оценки степени тяжести пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. Кардиология. 2014;54(12):22-8.
102. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Heart. 2017;103:774-82.
103. Boerrigter BG, Bogaard HJ, Trip P, et al. Ventilatory and cardiocirculatory exercise profiles in COPD: the role of pulmonary hypertension. Chest. 2012;142:1166-74.
104. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. J Am Coll Cardiol. 2006;48:2546-52.
105. D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, et al. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. Heart Fail Clin. 2018; 14:467-77.
106. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterisation. Eur Respir J. 2013;42:1586-94.
107. Kuropiy TS, Danilov NM, Matchin YuG. Vascular accesses to the right heart and pulmonary arteries: the current state of the issue. Cardiological Bulletin. 2022;17(3):238. (In Russ.) Куропий Т. С., Данилов Н. М., Матчин Ю. Г. Сосудистые доступы к правым отделам сердца и легочным артериям: современное состояние вопроса. Кардиологический вестник. 2022;17(3):23-8.
108. Shmalts AA, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. Calculation of hemodynamics by the Fick method in pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Eurasian Journal of Cardiology. 2022;(2):96-102. (In Russ.) Шмальц А. А., Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н. Расчет гемодинамики методом Фика при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2022;(2):96-102.
109. Opotowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. JAMA Cardiol. 2017;2:1090-9.
110. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. Circ Heart Fail. 2020;13:e007981.
111. Vachiery JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53:1801897.
112. Kubiak GM, Ciarka A, Biniecka M, et al. Right heart catheterization — background, physiological basics, and clinical implications. J Clin Med. 2019;8:1331.
113. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018272S:79-88.
114. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139(14):e698-e800.
115. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2005;111:3105-11.
116. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. J Am Coll Cardiol. 2000;35:176-82.
117. Opitz C. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. Eur Heart J. 2003;24(4):356-65.
118. Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN. Vasoreactivity test in pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Eurasian Journal of Cardiology. 2022;3:58-64. (In Russ.) Шмальц А. А., Горбачевский С. В., Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н. Тест на вазореактивность при лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2022;3:58-64.
119. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int. J. Cardiol. 2018;272:69-78.
120. Yurpolskaya LA, Shmalts AA. Radiography, X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging for pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Children's heart and vascular diseases. 2021;18(2):83-93. (In Russ.) Юрпольская Л. А., Шмальц А. А. Рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография при легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Детские болезни сердца и сосудов. 2021;18(2):83-93.
121. Avdeev SN. Pulmonary hypertension. Moscow: GEOTAR-Media, 2019. 608 p. (In Russ.) Авдеев С. Н. Легочная гипертензия. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 608 с. ISBN: 978-5-9704-5000-0.
122. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. Chest. 2013;143:47-55.
123. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, et al. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. World J Gastroenterol. 2013;19: 8252-7.
124. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:108-13.
125. Volkov AV, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(4):474-86. (In Russ.) Волков А. В., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):474-86.
126. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Eur Respir Rev. 2019;28:190023.
127. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. BMC Pulm Med. 2016;16:134.
128. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014;73:1340-9.
129. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. Arthritis Rheum. 2005;52:3792-800.
130. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. Arthritis Rheum. 2011;63:3522-30.
131. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801899.
132. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl. 2019;21:K9-K20.
133. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. Thorax. 2021;76:1002-9.
134. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39:4175-81.
135. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. Eur Respir J. 2017;50:1700740.
136. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2017;50:1700889.

137. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2021;159:337-46.
138. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. Clin Res Cardiol. 2018;107(6):460-70.
139. Provencher S, Chemla D, Herve P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2006;27:114-20.
140. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2018;13:e0191869.
141. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. J Heart Lung Transpl. 2020;39:300-9.
142. Morris N.R., Kermeen F.D., Holland A.E. Exercise-based rehabilitation programs for pulmonary hypertension. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; 1(1):CD011285. doi:10.1002/14651858.cd011285.pub2.
143. Chia KSW., Wong PKK., Faux SG. et al. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. Intern Med J. 2017;47(4):361-9.
144. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. Eur Heart J. 2022;43(39):3826-924.
145. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. Eur Respir J. 2013;41:1302-7.
146. Thangamathesvaran L, Armenia SJ, Merchant AM. The effect of pulmonary hypertension on inpatient outcomes of laparoscopic procedures. Updates Surg. 2018;70(4):521-8. doi:10.1007/s13304-018-0556-y.
147. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353:487-97.
148. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Assessment of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the Russian Federation. Therapeutic Archive. 2018;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;9:101-9.
149. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized crossover trial. ERJ Open Res. 2021;7:00314-02021.
150. Groth A, Saxer S, Bader PR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2018;270:262-7.
151. Grünig, E, Benjamin, N, Krüger, U, et al. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:30-6. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.085.
152. Grazianskaya SE, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Problematic aspects of the use of oral anticoagulants in patients with pulmonary arterial hypertension of various genesis. Eurasian Journal of Cardiology. 2017;4:122-32. (In Russ.) Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Проблемные аспекты применения оральных антикоагулянтов у пациентов с легочной артериальной гипертензией различного генеза. Евразийский Кардиологический Журнал. 2017;4:122-32.
153. Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Antithrombotic therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Arterial hypertension. 2019;25(1):25-33. (In Russ.) Гончарова Н.С., Симакова М.А., Моисеева О.М. Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2019;25(1):25-33.
154. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. Thromb Res. 2020;196:251-6.
155. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, et al. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. Eur Respir J. 2011;38(6):1453-60.
156. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl. 2019;21:K46-K53.
157. Olsson KM, Fuge J, Brod T, et al. Oral iron supplementation with ferric maltol in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2020;56:2000616.
158. Howard LSGE, He J, Watson GMJ, et al. Supplementation with iron in pulmonary arterial hypertension. Two randomized crossover trials. Ann Am Thorac Soc. 2021;18:981-8.
159. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2013;167:2300-5.
160. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. Handb Exp Pharmacol. 2013;218:199-227.
161. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. Circulation. 2008;117:3010-9.
162. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346:896-903.
163. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007;30:338-44.
164. Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Riociguate and sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension: similarities and differences. Pulmonology. 2016;26(1):85-91. (In Russ.) Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Риоцигуат и силденафил в лечении легочной гипертензии: сходства и различия. Пульмонология. 2016;26(1):85-91.
165. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005;353:2148-57.
166. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2011;51:1071-8.
167. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2009;119:2894-903.
168. Chazova IE, Martynyuk TV, Shmalts AA, et al. Eurasian recommendations for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). Eurasian Journal of Cardiology. 2024;1:6-85. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;1:6-85.
169. Lichtblau, M, Harzheim, D, Ehlken, N, et al. Safety and long-term efficacy of transition from sildenafil to tadalafil due to side effects in patients with pulmonary arterial hypertension. Lung. 2015;193(1):105-12.
170. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. Expert Opin Investig Drugs. 2011;20:567-76.
171. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2013;369:330-40.
172. Ghofrani H-A, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 openlabel, randomized, long-term extension trial. Lancet Respir Med. 2016;4:361-71.
173. Galiè N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Med. 2003;2:123-37.
174. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2009;18(111):29-34.
175. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J. 2005;26:1895-902.
176. Martynyuk TV. Assessment of adherence of patients with pulmonary hypertension to treatment with inhaled iloprost (Ventavis): the results of the prospective multicenter non-interventional IVENT study. Systemic hypertension. 2019;16(2):12-27. (In Russ.) Мартынюк Т.В. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. Системные гипертензии. 2019;16(2):12-27.
177. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2015;373:2522-33.
178. Boucly A, Savale, L, Jaïs, X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. Am J of Respir and Crit Care Med. 2021;204(7):842-54.
179. Lang IM, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J Suppl. 2019;21(Suppl K):K21-K28.
180. McLaughlin VV, Vachiery, JL, Oudiz, RJ, et al. (AMBITION Study Group). Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. J of Heart and Lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation. 2019;38(12):1286-95.
181. Hoeper MM, McLaughlin VV, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomized, controlled AMBITION study. Lancet Respir Med. 2016;4:894-901.
182. Kim NH, Fisher M, Poch D, et al. Long-term outcomes in pulmonary arterial hypertension by functional class: a meta-analysis of randomized controlled trials and observational registries. Pulm Circulation. 2020;10(4):2045894020935291.
183. Hung CC, Cheng CC, Huang WC, et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension Patients with World Health Organization Functional Class II. Acta Cardiol Sin. 2020;36(6):583-7.
184. Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Possibilities and limitations for the initial combined specific therapy of pulmonary arterial hypertension in the Russian Federation. Therapeutic Archive. 2020;92(12):80-5. (In Russ.) Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии легочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Терапевтический архив. 2020;92(12):80-5.
185. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006;114:48-54.
186. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2020;56(3):2000673.
187. Grünig E, Jansa P, Fan F, et al. Randomized Trial of Macitentan/Tadalafil Single-Tablet Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2024:83(4):473-84.
188. Chazova IE, Martynyuk TV on behalf of the authors. Resolution of the Expert Council on the problem of pulmonary arterial hypertension "Changing the paradigm of treatment

of patients with PAH". Therapeutic Archive. 2019;91(3):114-6. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В. от имени авторов. Резолюция экспертного совета по проблеме легочной артериальной гипертензии "Меняя парадигму лечения пациентов с ЛАГ". Терапевтический архив. 2019;91(3):114-6.
189. Gaine S, Sitbon O, Channick RN, et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. Chest. 2021;160(1):277-86.
190. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2006;28:691-4.
191. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174:1257-63.
192. Badesch DB, Feldman J, Keogh A, et al. ARIES-3: ambrisentan therapy in a diverse population of patients with pulmonary hypertension. Cardiovasc Ther. 2012;30:93-9.
193. Thakrar MV, Weatherald JC, Varughese RA, et al. Initial Combination Therapy With Riociguat and Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Open-label Study. J Heart Lung Transplant. 2018;37(4S):S53-S54.
194. Satoshi A, Yoshihiro D, Kaori I, et al. Effects of Dual Initial Combination Therapy With Macitentan Plus Riociguat or Macitentan Plus Selexipag on Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (SETOUCHI-PH Study) — Protocol of a Multicenter Randomized Control Trial. Circ Rep. 2021;3(2):105-9.
195. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2015;46(2):405-13.
196. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. Respiratory medicine. 2021;9(6)573-84.
197. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J. 2017;50(3):1602425.
198. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. Lung. 2018;196(6):745-53.
199. Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy of pulmonary hypertension: the possibilities of riociguate. Therapeutic Archive. 2021;93(9):1117-24. (In Russ.) Мартынюк Т. В., Шмальц А. А., Горбачевский С. В., Чазова И. Е. Оптимизация специфической терапии легочной гипертензии: возможности риоцигуата. Терапевтический архив. 2021;93(9):1117-24.
200. Li J, Yang ZY, Wang S, et al. Efficacy and safety of switching from bosentan or ambrisentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and metaanalysis.Front Cardiovasc Med. 2022;9:977110.
201. Safdar Z, Thakur A, Frost A. Tolerability of switch to macitentan from bosentan in pulmonary arterial hypertension. South Med J. 2017;110:223-8.
202. Sandoval J, Gomez-Arroyo J, Gaspar J, Pulido-Zamudio T. Interventional and surgical therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension: Beyond palliative treatments. J Cardiol. 2015;66(4):304-14.
203. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Dadabaev GM, et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. Diagnostics (Basel). 2020;10(9):725.
204. Gorbachevsky SV, Pursanov MG, Shmalts AA, et al. Results of atrioseptostomy with stenting in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. Thoracic and cardiovascular surgery. 2019;61(2):100-13. (In Russ.) Горбачевский С. В., Пурсанов М. Г., Шмальц А. А. и др. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019;61(2):100-13.
205. Shmalts AA, Nishonov NA. Atrioseptostomy in patients with pulmonary hypertension. Thoracic and cardiovascular surgery. 2015;57(5):18-25. (In Russ.) Шмальц А. А., Нишонов Н. А. Атриосептостомия у больных с легочной гипертензией. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;57(5):18-25.
206. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Chest. 2019;156:53-63.
207. Bartolome SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. Heart Fail Rev. 2016;21(3):347-56.
208. Hoeper MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801906.
209. Jentzer JC, Mathier, MA. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. J Intensive Care Med. 2016;31(6):369-85.
210. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Plotnikova LR. Pulmonary hypertension in children with congenital heart defects. Moscow: Kedr LLC; 2018, 92 p. (In Russ.) Горбачевский С. В., Шмальц А. А., Плотникова Л. Р. Легочная гипертензия у детей с врожденными пороками сердца. М.: ООО "Кедр"; 2018, 92 с. ISBN: 978-5-91487-115-1.
211. Baryshnikova Yu, Shmalts AA. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 2. Echocardiography. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2021;66(6):23-32. (In Russ.) Барышникова И. Ю., Шмальц А. А. Диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(6):23-32.
212. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. Eur Heart J. 2021;42(6):563-645.
213. Sobolev AV, Shmalts AA. Endovascular diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 1. Cardiac catheterization and angiocardiography. Endovascular surgery. 2021;8(3):263-71. (In Russ.) Соболев А. В., Шмальц А. А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 1. Катетеризация сердца и ангиокардиография. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(3):263-71.
214. Shmalts AA, Nishonov NA. Endovascular diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 2. Calculation of hemodynamics by the Fick method. Endovascular surgery. 2021;8(4):339-46. (In Russ.) Шмальц А. А., Нишонов Н. А. Эндоваскулярная диагностика легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Часть 2. Расчет гемодинамики методом Фика. Эндоваскулярная хирургия. 2021;8(4):339-46.
215. Shmalts AA, Belkina MV, Gorbachevsky SV. Specific pulmonary vasodilators after Fontaine surgery. Children's heart and vascular diseases. 2017;14(1):16-24. (In Russ.) Шмальц А. А., Белкина М. В., Горбачевский С. В. Специфические легочные вазодилататоры после операции Фонтена. Детские болезни сердца и сосудов. 2017;14(1):16-24.
216. Arvind B, Relan J, Kothari SS. "Treat and repair" strategy for shunt lesions: a critical review. Pulm Circ. 2020;10:2045894020917885.
217. Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Evidence base of specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart defects. Therapeutic Archive. 2021;93(9):1106-16. (In Russ.) Шмальц А. А., Горбачевский С. В. Доказательная база специфических легочных вазодилататоров у взрослых с врожденными пороками сердца. Терапевтический архив. 2021;93(9):1106-16.
218. Guseva NG. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. Scientific and practical rheumatology. 2011;49(2):10-4. (In Russ.) Гусева Н. Г. Системная склеродермия — мультидисциплинарная проблема. Научно-практическая ревматология. 2011;49(2):10-4.
219. Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. The survival rate of patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic scleroderma. Therapeutic Archive. 2012;84(5):24-8. (In Russ.) Волков А. В., Мартынюк Т. В., Юдкина Н. Н. и др. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертонией, ассоциированной с системной склеродермией. Терапевтический архив. 2012;84(5):24-8.
220. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2014;44(2):208-19.
221. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. Eur Respir Rev. 2012;21(123):8-18.
222. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(9):1023-30.
223. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, et al. Pulmonary Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis: The Right Diagnosis for the Right Treatment. Int J Mol Sci. 2020;21(12):4430.
224. Nikolaeva EV, Korsakova YuO, Kurmukov IA, et al. Possibilities of echocardiographic determination of pulmonary artery pressure in patients with systemic connective tissue diseases: data from the rheumatology expert center. Scientific and practical rheumatology. 2015;53(1):51-7. (In Russ.) Николаева Е. В., Корсакова Ю. О., Курмуков И. А. и др. Возможности эхокардиографического определения давления в легочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани: данные ревматологического экспертного центра. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):51-7.
225. Yudkina NN, Nikolaeva EV, Martynyuk TV, et al. A clinical subtype of systemic scleroderma associated with pulmonary arterial hypertension. Cardiological Bulletin. 2017;12(4):66-75. (In Russ.) Юдкина Н. Н., Николаева Е. В., Мартынюк Т. В. и др. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. Кардиологический вестник. 2017;12(4):66-75.
226. Mularek-Kubzdela T, Ciurzyński M, Kowal Bielecka O, et al. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation and the Polish Society for Rheumatology on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. Kardiol Pol. 2021;79(7-8):917-29.
227. Simpson CE, Damico RL, Hummers L, et al. Serum uric acid as a marker of disease risk, severity, and survival in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2019;9(3):2045894019859477.
228. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, et al. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. Front Cardiovasc Med. 2022;9:924873.
229. Wang J, Wang Y, Li X, Huang Y. Serum uric acid is associated with disease severity and may predict clinical outcome in patients of pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease in Chinese: a single-center retrospective study. BMC Pulm Med. 2020;20(1):272.
230. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Res Ther. 2015;17(1):7.
231. Koneva OA, Ovsyannikova OB, Starovoitova MN, et al. Isolated decrease in lung diffusion capacity in systemic scleroderma without pulmonary arterial hypertension: a long-

term prospective follow-up. Pulmonology. 2016;26(6):708-14. (In Russ.) Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н. и др. Изолированное снижение диффузионной способности легких при системной склеродермии без легочной артериальной гипертензии: длительное проспективное наблюдение. Пульмонология. 2016;26(6):708-14.
232. Xanthouli P. Improved Survival for Patients with Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: For Real? Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(3):238-40.
233. Bourji KI, Kelemen BW, Mathai SC, et al. Poor survival in patients with scleroderma and pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. Pulm Circ. 2017;7(2):409-20.
234. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, et al. Hemodynamic Response to Treatment and Outcomes in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease Versus Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: Data From a Study Identifying Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease. Arthritis Rheumatol. 2021;73(2):295-304.
235. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). Circulation. 2014;129(1):57-65.
236. Garry JD, Kolaitis NA, Kronmal R, et al. Pulmonary Hypertension Association Registry Investigators. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension — association with mortality, healthcare utilization, and quality of life: The Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). J Heart Lung Transplant. 2022;41(12):1808-18.
237. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. Chest. 2012;141:906-15.
238. Baiges A, Turon F, Simon-Talero M, et al. Congenital extrahepatic portosystemic shunts (Abernethy malformation): an international observational study. Hepatology. 2020;71:658-69.
239. Savale L, Guimas M, Ebstein N, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. J Hepatol. 2020;73:130-9.
240. Sitbon O, Bosch J, Cottrel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. Lancet Respir Med. 2019;7(7):594-604.
241. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2016;4:441-9.
242. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J. 2022;43:561-632.
243. Lazaro SM, Quezada Loaiza CA, Rodriguez Padial L, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era — results from the REHAP registry. Intern Med J. 2021;51:355-65.
244. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. AIDS (London, England). 2008;22:S35-S40.
245. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. HIV Med. 2020;21:617-24.
246. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:1212-7.
247. Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiela T, et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. J Am Heart Assoc. 2021;10:e019949.
248. Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD, et al. Impact of the new pulmonary hypertension definition on heart transplant outcomes: expanding the hemodynamic risk profile. Chest. 2020;157:151-61.
249. Muraru D, Parati G, Badano L. The importance and the challenges of predicting the progression of functional tricuspid regurgitation. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13:1652-4.
250. Andersen MJ, Hwang SJ, Kane GC, et al. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2015;8:542-50.
251. Cao JY, Wales KM, Cordina R, et al. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;273:213-20.
252. Aleevskaya AM, Vybory ON, Gramovich VV, Martynyuk TV. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to pathology of the left heart: focus on the combined post/precapillary form. Therapeutic Archive. 2020;92(9):54-62. (In Russ.) Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму. Терапевтический архив. 2020;92(9):54-62.
253. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. Chest. 2017;151:119-26.
254. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. Eur Respir J. 2021;58: 2100944.
255. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2005;128:2393-9.
256. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. Chest. 2006;129:746-52.
257. Zisman DA, Lynch JP, Strieter RM, et al. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is common in patients with idiopathic pulmonary fibrosis referred for lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2005;2:A123.
258. Olsson KM, Hoeper MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. Eur Respir J. 2021;58:2101483.
259. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:189-94.
260. Vizza CD, Hoeper MM, Huscher D, et al. Pulmonary hypertension in patients with COPD: results from COMPERA. Chest. 2021;160:678-89.
261. Dauriat G, Reynaud-Gaubert M, Cottin V, et al. Severe pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective French multicenter cohort. J Heart Lung Transplant. 2021;40:1009-18.
262. Kovacs G, Agusti A, Barbera JA, et al. Pulmonary vascular involvement in COPD — is there a pulmonary vascular phenotype? Am J Respir Crit Care Med. 2018;198:1000-11.
263. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. Chest. 2005;127:1531-6.
264. Dawes TJW, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor treatment and survival in interstitial lung disease pulmonary hypertension: A Bayesian retrospective observational cohort study. Respirology. 2023; 28:262-72.
265. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. Ann Intern Med. 2013;158:641-9.
266. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med. 2019;7:780-90.
267. Kim NH, Delcroix M, Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53(1):1801915.
268. Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian national register. Therapeutic Archive. 2021;93(9):10581065. (In Russ.) Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным российского национального регистра. Терапевтический архив. 2021;93(9):10581065.
269. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J. 2020;41:543-603.
270. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1801787.
271. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int JCardiol. 2013;167:1193-8.
272. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, et al. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2022;41:780-90.
273. Simakova MA, Zlobina IS, Berezina AV, et al. Effectiveness of treatment of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Cardiology. 2022;62(4):44-54. (In Russ.) Симакова М.А., Злобина И.С., Березина А.В. и др. Эффективность лечения пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Кардиология. 2022;62(4):44-54.
274. Pishchulov KA, Simakova MA, Karpova DV, Moiseeva OM. The use of computed tomography in assessing the severity of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Arterial hypertension. 2021;27(3):333340. (In Russ.) Пищулов К.А., Симакова М.А., Карпова Д.В., Моисеева О.М. Использование компьютерной томографии в оценке степени тяжести пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2021;27(3):333340.
275. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. Thorax. 2014;69(2):116-22.
276. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. J Thorac Cardiovasc Surg. 2016;152(3):669-74.
277. Chernyavsky AM, Edemsky AG, Novikova NV, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. E.N. Meshalkin National Medical Research Center; under the general editorship of A.M. Chernyavsky. Novosibirsk: NMIC: Publishing House of SB RAS, 2019. 317 p. (In Russ.) Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В. и др. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина; под общей редакцией А.М. Чернявского. Новосибирск: НМИЦ: Издательство СО РАН, 2019. 317 с.
278. Araszkiewicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. Int J Cardiol. 2019;278:232-7.
279. Danilov NM, Matchin YuG, Chazova IE. Balloon angioplasty of the pulmonary arteries in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Consilium Medicum. 2016;5:59-61. (In Russ.) Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Баллонная ангио-

пластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum. 2016;5:59-61.
280. Marukyan NV, Simakova MA, Zubarev DD, Moiseeva OM. Principles of choosing a treatment strategy in patients with an inoperable form of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Rational pharmacotherapy in cardiology. 2021;17(2):278-85. (In Russ.) Марукян Н. В., Симакова М. А., Зубарев Д. Д., Моисеева О. М. Принципы выбора лечебной стратегии у пациентов с неоперабельной формой хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(2):278-85.
281. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. Ann Thorac Surg. 2012;94:97-103.
282. Lankeit M, Krieg V, Hobohm L, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant. 2018;37:250-8.
283. Simakova MA, Goncharova NS, Karpova DV, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with pulmonary hypertension in the context of the COVID-19 pandemic. Arterial hypertension. 2020;26(3):343-55. (In Russ.) Симакова М. А., Гончарова Н. С., Карпова Д. В. и др. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с легочной гипертензией в условиях пандемии COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(3):343-55.
284. Akchurin RS, Mershin KV, Tabakyan EA, et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: current trends and own experience. Eurasian Journal of Cardiology. 2016;2:40-7. (In Russ.) Акчурин Р. С., Мершин К. В., Табакьян Е. А. и др. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт. Евразийский Кардиологический Журнал. 2016;2:40-7.
285. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148:1005-11.
286. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. Eur Respir J. 2014;44:1635-45.
287. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2020;56:1902096.
288. Chernyavsky AM, Edemsky AG, Chernyavsky MA, et al. Five-year results of surgical treatment of patients with chronic postembolic pulmonary hypertension Surgery. N. I. Pirogov journal. 2017;2:21-4. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Чернявский М. А. и др. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией. Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. 2017;2:21-4.
289. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2018;52:1800589.
290. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2013;369:319-29.
291. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. Lancet Respir Med. 2022;10(10):961-71.
292. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. Eur Respir J. 2018;52:1800248.
293. Benza RL, Farber HW, Frost A, Grunig E, Hoeper MM, Busse D, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. J Heart Lung Transplant. 2018;37:836-43.
294. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1802004.
295. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thromb Haemost. 2020;18:114-22.
296. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Heart Lung Transplant. 2022;41:716-21.
297. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. Ann Intern Med. 2019;171:685-94.
298. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018;132:1365-71.
299. 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;5:785-94.
300. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;139:85-91.
301. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007;30:922-7.
302. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Pulm Circ. 2018;8:2045894018783996.
303. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. Eur Respir J. 2014;43:1394-402.
304. Darocha S, Pietura R, Pietrasik A, et al. Improvement in quality of life and hemodynamics in chronic thromboembolic pulmonary hypertension treated with balloon pulmonary angioplasty. Circ J. 2017;81:552-7.
305. Lang I, Meyer BC, Ogo T, et al. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir Rev. 2017;26:160119.
306. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Interv Cardiol Clin. 2018;7:103-17.
307. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circ J. 2018; 82:1222-30.
308. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10:e004029.
309. Danilov NM, Matchin YuG, Chernyavsky AM, et al. Transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Therapeutic Archive. 2019;91(4):43-7. (In Russ.) Данилов Н. М., Матчин Ю. Г., Чернявский А. М. и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2019;91(4):43-7.
310. Marukyan NV, Simakova MA, Karpova DV, et al. Reperfusion pulmonary edema as a complication of balloon angioplasty of the pulmonary artery in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Phlebology. 2017;11(4):243-8. (In Russ.) Марукян Н. В., Симакова М. А., Карпова Д. В. и др. Реперфузионный отек легкого как осложнение баллонной ангиопластики легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Флебология. 2017;11(4):243-8.
311. Arzhantsev AS, Danilov NM, Atanesyan RV, et al. Perforation of the pulmonary arteries during transluminal balloon angioplasty. Cardiological Bulletin. 2021;16(1):56-63. (In Russ.) Аржанцев А. С., Данилов Н. М., Атанесян Р. В. и др. Перфорация легочных артерий при проведении транслюминальной баллонной ангиопластики. Кардиологический вестник. 2021;16(1):56-63.
312. Danilov NM, Yarovoy SYu, Efimova EM, et al. Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after transluminal balloon angioplasty of the pulmonary arteries in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Systemic hypertension. 2022;19(3):23-30. (In Russ.) Данилов Н. М., Яровой С. Ю., Елфимова Е. М. и др. Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отёка лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Системные гипертензии. 2022;19(3):23-30.
313. Brenot P, Jais X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2019;53:1802095.
314. 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.
315. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National recommendations. Russian Journal of Cardiology. 2018;(3):91-134. (In Russ.) Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;(3):91-134.
316. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J. 2018;39:3165-241.
317. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. Pulm Circ. 2015;5:435-65.
318. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2016;25:431-7.
319. Condliffe R, Kiely DG. Critical care management of pulmonary hypertension. BJA Education. 2017;17(7):228-34.
320. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. Gynecol Endocrinol 2013;29:1-14.
321. Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, et al. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. Heart. 2017;103:1854-9.
322. Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. Int J Clin Pract Suppl. 2011;175:6-14.
323. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. J Res Med Sci. 2013;18:73-6.
324. Nickel N, Golpon H, Greer M, et. al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J. 2012;39:589-96.
325. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transplant. 2015;34(3):362-8.
326. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, et al. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2013;8(9):e72013.
327. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. Chest. 2007;131(2):402-9.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

1. Авдеев Сергей Николаевич (Москва). Российское респираторное общество
2. Барбараш Ольга Леонидовна (Кемерово). Российское кардиологическое общество
3. Валиева Зарина Солтановна (Москва). Российское кардиологическое общество/Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
4. Волков Александр Витальевич (Москва). Ассоциация ревматологов России
5. Веселова Татьяна Николаевна (Москва). Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
6. Галявич Альберт Сарварович (Казань). Российское кардиологическое общество
7. Гончарова Наталья Сергеевна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
8. Горбачевский Сергей Валерьевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
9. Грамович Владимир Владимирович (Москва). Российское кардиологическое общество/Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации/Евразийская ассоциация кардиологов
10. Данилов Николай Михайлович (Москва). Российское кардиологическое общество/Российское медицинское общество по артериальной гипертонии
11. Клименко Алеся Александровна (Москва). Ассоциация ревматологов России
12. Мартынюк Тамила Витальевна (Москва). Российское кардиологическое общество/Евразийская ассоциация кардиологов
13. Моисеева Ольга Михайловна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
14. Рыжкова Дарья Викторовна (Санкт-Петербург). Российское Общество Ядерной медицины
15. Симакова Мария Александровна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
16. Синицын Валентин Евгеньевич (Москва). Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
17. Стукалова Ольга Владимировна (Москва). Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
18. Чазова Ирина Евгеньевна (Москва). Российское кардиологическое общество/Евразийская ассоциация кардиологов
19. Черногривов Игорь Евгеньевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
20. Шмальц Антон Алексеевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
21. Царева Наталья Анатольевна (Москва). Российское респираторное общество

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 А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог.
2. Врач-пульмонолог.
3. Врач-ревматолог.
4. Врач-анестезиолог-реаниматолог.
5. Врач-сердечно-сосудистый хирург.
6. Врач-рентгенолог.
7. Врач общей практики (семейный врач).

Вследствие того, что Российское кардиологическое общество (РКО) входит в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК), и члены РКО также являются членами ЕОК, все европейские рекомендации формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов.

В связи с этим формирование национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, доступности той или иной медицинской помощи. По этой причине в ходе разработки российских клинических рекомендаций РКО использованы международные классы показаний рекомендаций, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций и уровни достоверности доказательств данных классов (табл. А2.1 и А2.2).

В тех случаях, когда в европейских рекомендациях отсутствовали классы и уровни доказательности, но по мнению экспертов РКО данные тезисы являлись крайне необходимыми для выполнения или наоборот абсолютно не рекомендованы к применению эксперты РКО основываясь на правилах формирования классов показаний согласно рекомендациям европейского общества кардиологов, сами проставляли классы и уровни. В данной ситуации обозначение ЕОК заменено на РКО — классы и уровни, проставленные экспертами РКО.

Кроме того, добавлена новая система шкал УДД и УУР для лечебных, реабилитационных, профилактических вмешательств и диагностических вмешательств (табл. А2.3, А2.4 и А2.5), введенная в 2018г ФГБУ ЦЭККМП Минздрава России. Таким образом, в тексте клинических рекомендаций, разрабатываемых экспертами РКО, одновременно использованы две шкалы (табл. А2.1-А2.5).

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 утверждённым клиническим рекомендациям, но не чаще 1 раза в 6 мес.

Таблица А2.1. Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций (ЕОК)	Определение	Предлагаемая формулировка для использования
I	Доказано или общепризнанно, что диагностическая процедура, вмешательство/лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/показано
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/не эффективны, а в ряде случаев могут приносить вред	Не рекомендуется применять

Таблица А2.2. Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям 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 А2.3. Шкала оценки 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 А2.4. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращение: РКИ — рандомизированные клинические исследования.

Таблица А2.5. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
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 и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Таблица А3.1. Стартовые и максимальные дозы ЛАГ-специфических препаратов

Препарат	Стартовая доза	Максимальная суточная дозировка
Блокаторы кальциевых каналов		
#Нифедипин** [7, 10, 14]	30 мг х 2 раза/сут.	120-240 мг
#Амлодипин** [7, 10, 14]	2,5 мг х 1 раз/сут.	15 мг
#Дилтиазем [7, 10, 14]	60 мг х 3 раза/сут.	240-360 мг
Антагонисты рецепторов эндотелина (C02KX Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии)		
Амбризентан**	5 мг х 1 раз/сут.	10 мг
Бозентан**	62,5 мг х 2 раза/сут.	250 мг
Мацитентан**	10 мг х 1 раз/сут.	10 мг
Ингибиторы ФДЭ-5 (G04BE Препараты для лечения эректильной дисфункции)		
Силденафил	5-10 мг х 2-3 раза/сут.	60 мг
Тадалафил	20 мг х 1 раз/сут.	40 мг
Стимулятор рГЦ (C02KX Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии)		
Риоцигуат**	1 мг х 3 раза/сут.	7,5 мг
Аналоги простациклина — простаноиды (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)		
Ингаляционный илопрост	2,5 мкг 6 раз	5 мкг 6-9 раз
Агонисты рецепторов ПЦ — агонист рецепторов простациклина (B01AC Антиагреганты, кроме гепарина)		
Селексипаг**	200 мкг 2 раза	3200 мкг

Примечание: * — доза, доставляемая через мундштук ингалятора.

Таблица А3.2. Распределение лекарственных препаратов и токсинов в зависимости от степени риска развития ЛАГ [2, 6]

	Определенный		Вероятный
•	Аминорекс	•	Кокаин
•	Фенфлюрамин	•	Фенилпропаноламин
	Дексфенфлюрамин	•	Амфетаминоподобные препараты
	Токсическое рапсовое масло	•	Интерферон α и β
			Алкилирующие средства
•	Бенфлюорекс	•	(циклофосфамид**, митомицин**)
•	Дазатиниб**		Экстракты травы зверобоя продырявленного
•	Метамфетамины		
		•	Бозутиниб**
		•	Антивирусные препараты против вируса гепатита С прямого действия (АТХ Противовирусные препараты для лечения гепатита С) (софосбувир**)
		•	Индирубин (китайская трава Цин-Дай)
		•	Диазоксид
		•	Лефлуномид**
		•	Амид N-(6-фенилгексаноил)глицил-L-триптофана
		•	Понатиниб
		•	Селективные ингибиторы протеасомы (карфилзомиб**)
		•	Растворители (трихлорэтилен)

Таблица А3.3. Основные формулы для расчета гемодинамических показателей

Показатель	Формула
Среднее ДЛА, мм рт.ст.	(СДЛА + 2*ДДЛА)/3
Сердечный индекс, л/мин/м^2	МОК/площадь поверхности тела
ЛСС, ед. Вуда	(сред. ДЛА-ДЗЛА)/МОК
ТПГ, мм рт.ст.	сред. ДЛА-ДЗЛА
ДПГ, мм рт.ст.	ДДЛА-ДЗЛА
Ударный объем левого желудочка (УО ЛЖ)	МОК/ЧСС
Индекс ударного объема левого желудочка	УО ЛЖ/площадь поверхности тела

Сокращения: ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии; ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МОК — минутный объем кровообращения, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ТПГ — транспульмональный градиент, УО — ударный объем, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Таблица А3.4. Вероятность наличия ЛГ, связанной с патологией левых отделов сердца

Данные	Маловероятно	Промежуточная вероятность	Вероятно
Возраст	<60 лет	60-70 лет	>70 лет
Ожирение, АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет	Отсутствуют	1-2	>2
Наличие заболеваний левых отделов сердца	Нет	Да	Да
Вмешательства на сердце в анамнезе	Нет	Нет	Да
Фибрилляция предсердий	Отсутствует	Пароксизмальная	Постоянная/персистирующая
Структурные заболевания сердца	Нет	Нет	Присутствуют
ЭКГ	В норме или признаки перегрузки ПЖ	Умеренная ГЛЖ	БЛНПГ или гипертрофия ЛЖ
ЭхоКГ	Отсутствие дилатации ЛП E/e' <13	Отсутствие дилатации ЛП Начальная диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ	Дилатация ЛП (индекс объема ЛП >34 мл/м^2) Гипертрофия ЛЖ Выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ (рестриктивный тип трансмитрального потока)
Эргоспирометрия	— Высокий VE/VCO_2 — Отсутствует феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции	— Повышенный VE/VCO_2 — Феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции	— Умеренно повышенный VE/VCO_2 — Феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции
МРТ сердца и магистральных сосудов	— Отсутствие патологии левых отделов сердца	—	— Гипертрофия ЛЖ — Дилатация ЛП (деформация или отношение ЛП/ПП >1)

Сокращения: АГ — артериальная гипертония, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, VE/VCO_2 — вентиляционный эквивалент по углекислому газу.

Таблица А3.5. Динамическое наблюдение пациентов ЛАГ

	Исходно	Через 3-6 мес. после коррекции терапии[1]	Каждые 6-12 мес. у стабильных больных[1]	При клиническом ухудшении
Клиническая оценка (ФК)	I	I	I	I
Тест с 6-минутной ходьбой	I	I	I	I
Анализы крови (включая NT-proBNP)[2,3]	I	I	I	I
ЭКГ	I	I	I	I
ЭхоКГ	I	I	I	I
Оценка газового состава крови или пульсоксиметрия[4]	I	I	I	I
Опросники для оценки качества жизни	IIb	IIb	IIb	IIb
Эргоспирометрия	IIb	IIa	IIb	IIb
ЧВКС	I	IIa	IIb	IIa

Примечание: [1] — сроки наблюдения должны быть скорректированы в зависимости от клинической ситуации, этиологии ЛАГ, категории риска, сопутствующей патологии; [2] — основные лабораторные тесты включают общий (клинический) анализ крови развернутый, МНО (у пациентов, получающих АВК), анализ крови биохимический общетерапевтический, исследование уровня BNP или NT-proBNP; [3] — дополнительные лабораторные анализы (исследование уровня тиреотропного гормона в крови, исследование уровня тропонинов I, T в крови, исследование уровня тропонина T в крови, исследование уровня мочевой кислоты, исследование уровня железа сыворотки крови, исследование уровня ферритина в крови, исследование насыщения трансферрина железом) проводятся в зависимости от клинических особенностей пациента; [4] — исследование кислотно-основного состояния и газов крови следует проводить при начальной оценке, а при динамическом наблюдении у стабильных пациентов возможна замена на пульсоксиметрию.

Сокращения: ФК — функциональный класс, ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица А3.6. Диагностические признаки у пациентов с различными формами ЛГ

Диагностический метод	Результаты/признаки	Группа 1 (ЛАГ)	Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца)	Группа 3 (ЛГ вследствие заболеваний легких)	Группа 4 (ЛГ вследствие обструкции легочных артерий)
Клинические проявления	Клинические признаки	Пациенты разных возрастных групп, но преимущественно молодые женщины. Клиническая картина зависит от наличия ассоциированных заболеваний/состояний и фенотипа	Преимущественно пациенты пожилого возраста, преобладание женского пола при СНсФВ. Анамнез заболевания и клинические данные, указывающие на ПЛОС	Преимущественно пациенты пожилого возраста, преобладание мужского пола. Анамнез заболевания и клинические данные, указывающие на заболевание легких. Часто курение в анамнезе	Пациенты разного возраста, с одинаковой встречаемостью у пациентов мужского и женского пола. ВТЭ в анамнезе (ХТЭЛГ может возникать и при отсутствии ВТЭ в анамнезе). Факторы риска ХТЭЛГ
	Потребность в кислороде при гипоксемии	Нечасто, за исключением состояний с низкой DLCO или веноартериальным шунтом	Нечасто	Обычно имеется; часто выраженная гипоксемия при тяжелой ЛГ	Нечасто; встречается в тяжелых случаях с преимущественно дистальными поражениями ЛА
Прицельная рентгенография органов грудной клетки		↑ размера ПП/ПЖ/ЛА Диффузное обеднение периферического сосудистого рисунка	↑ размера ЛП/ЛЖ Признаки венозного застоя в легких, интерстициального отека. Сочетание признаков венозной и артериальной ЛГ	Признаки паренхиматозного заболевания легких	↑ размера ПП/ПЖ/ЛА ↓ количества и размера периферических сосудов, зоны локальной олигемии, деформация корней легких, зоны пневмофиброза как исход перенесенных инфарктов легкого

Исследование ФВД, кислотно-основного состояния и газов крови	Отклонения от нормы при спирометрии/ исследовании ФВД	В норме или небольшие отклонения	В норме или небольшие отклонения	Отклонения от нормы, тяжесть которых зависит от основного заболевания легких	В норме или небольшие отклонения
Исследование состава артериальной крови	DLCO	Нормальная или со снижением легкой/средней степени (низкое значение DLCO при ССД-ЛАГ, ЛВОБ и некоторых фенотипах ИЛАГ)	Нормальная или со снижением легкой/средней степени, особенно при СНсФВ	Часто очень низкая (<45% от должного значения)	Нормальная или со снижением легкой/средней степени
Исследование ФВД и анализ газового состава артериальной крови	Газовый состав артериальной крови				
	PaO_2	Нормальное или снижено	Нормальное или снижено	Снижено	Нормальное или снижено
	$PaCO_2$	Снижено	обычно в пределах нормы	Снижено, в пределах нормы или повышено	Нормальное или снижено
Эхокардиография		Признаки ЛГ (повышенное СДЛА, увеличение ПП/ПЖ), могут быть ВПС	Признаки ПЛОС (СНнФВ, СНсФВ, клапанные пороки) и ЛГ (повышенное СДЛА, возможно увеличение размеров ПП/ПЖ)	Признаки ЛГ (увеличение СДЛА, размеров ПП/ПЖ)	Признаки ЛГ (увеличение СДЛА, размеров ПП/ПЖ)
Сцинтиграфия легких	Планарная — В/П ОФЭКТ	Норма или соответствие В/П дефектов	Норма или В/П соответствие	Норма или В/П соответствие	Несоответствие дефектов перфузии и вентиляции
КТ органов грудной клетки		Признаки ЛГ или ЛВОБ	Признаки ПЛОС, застойных изменений в МКК, ЛГ	Признаки паренхиматозного заболевания легких, ЛГ	Дефекты внутрисосудистого наполнения, мозаичная перфузия, расширение бронхиальных артерий Признаки ЛГ
Эргоспирометрия		Увеличение угла наклона VE/VCO_2 Низкое $PETCO_2$, со снижением во время физической нагрузки Без EOV	Небольшое повышение наклона VE/VCO_2 Нормальное $PETCO_2$ повышающееся во время физической нагрузки EOV	Небольшое повышение наклона VE/VCO_2 Нормальное $PETCO_2$ с повышением во время физической нагрузки	Сильный наклон VE/VCO_2 Низкое $PETCO_2$ со снижением во время физической нагрузки Без EOV
Катетеризация правых отделов сердца		Прекапиллярная ЛГ	Изолированная посткапиллярная, либо комбинированная Пост-/прекапиллярная ЛГ	Прекапиллярная ЛГ	Прекапиллярная ЛГ

Сокращения: В/П ОФЭКТ — вентиляционно-перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ВТЭ — венозная тромбоэмболия, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ЛА — легочная артерия, ЛВОБ — легочная веноокклюзионная болезнь, ЛГ — легочная гипертензия, МКК — малый круг кровообращения, ПЖ — правый желудочек, ПЛОС — признаки поражения левых отделов сердца, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНнФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВД — функция внешнего дыхания, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, EOV — феномен осцилляторной нагрузочной вентиляции, DLCO — диффузионная способность легких для монооксида углерода, PaO_2 — парциальное давление кислорода, $PaCO_2$ — парциальное давление углекислого газа, $PETCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, VE/VCO_2 — вентиляционный эквивалент по углекислому газу.

Таблица А3.7. Рекомендации по эффективности ЛАГ-специфической монотерапии (ЛАГ-Группа I)

Группы препаратов		УУР/УУД					
		ФК II		ФК III		ФК IV	
		ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД
Антагонисты кальция (АТХ Блокаторы кальциевых каналов)*		IC	A3	IC	A3	–	
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	IA	A1	IA	A1	IIbC	C3
	Бозентан	IA	A1	IA	A1	IIbC	C3
	Мацитентан	IB	A2	IB	A2	IIbC	C3
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил	IA	A1	IA	A1	IIbC	C3
	Тадалафил	IA	A1	IA	A1	IIbC	C3
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	IB	A2	IB	A2	IIbC	C3
Агонисты рецепторов простациклина	Селексипаг	IB	A2	IB	A2	IIbC	C3

Примечание: * — при положительном тесте на вазореактивность у больных ИЛАГ/НЛАГ, ЛАГ-л/т — производные дигидропиридина или дилтиазем в максимально переносимых дозах.

Сокращения: УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФК — функциональный класс.

Таблица А3.8. Рекомендации по эффективности последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии (ЛАГ-Группа I)

Терапия	**ФК II ВОЗ**		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ	
	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УРР УДД
Мацитентан** в дополнение к **ИФДЭ-5**	IB	A2	IB	A2	IIaC	B2
Риоцигуат** в дополнение к **бозентану****	IB	A2	IB	A2	IIaC	B2
Селексипаг** в дополнение к **АЭР и/или ИФДЭ-5**	IB	A2	IB	A2	IIaC	B2
Илопрост** ингаляционный в дополнение к бозентану**	**IIbB**	**B3**	IIbB	B3	IIbC	C3
Илопрост** ингаляционный в дополнение к мацитентану или амбризентану**	IIbB	B3	IIbB	B3	IIbC	**C3**
Амбризентан** в дополнение к **ИФДЭ-5** или риоцигуату	IIbC	**C3**	IIbC	C3	IIbC	C3
Мацитентан** в дополнение к риоцигуату**	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Риоцигуат** в дополнение к ИФДЭ-5	IIIB	A2	IIIB	A2	IIIB	A2

Сокращения: АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФК — функциональный класс.

Таблица А3.9. Рекомендации по эффективности стартовой комбинированной ЛАГ-специфической терапии (ЛАГ-Группа I)

Терапия	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ	
	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УРР УДД
АЭР в сочетании с силденафилом + **ИФДЭ-5 или риоцигуатом**	–	–	IIaC	**B3**	IIbC	B3
Риоцигуат или **ИФДЭ-5** в сочетании с **АЭР или** селексипагом	–	–	IIbC	**C3**	–	–
ИФДЭ-5/риоцигуат в сочетании с **АЭР** и ингаляционным илопростом	–	–	IIaC	B3	IIaC	B3

Сокращения: АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, УДД — уровень достоверности доказательств, УУР — уровень убедительности рекомендаций, ФК — функциональный класс.

Таблица А3.10. Выполнение стандарта обследования в зависимости от уровня медицинского учреждения

Наименование медицинской услуги	Уровень медико-санитарной помощи	Уровень медицинской организации
Регистрация электрокардиограммы	Первичная	Региональный
Холтеровское мониторирование сердечного ритма	Первичная	Региональный
Прицельная рентгенография органов грудной клетки	Первичная	Региональный
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Первичная	Региональный
Эхокардиография	Первичная/специализированная	Региональный
Эхокардиография чреспищеводная	Специализированная	Региональный
Компьютерно-томографическая ангиография легочных сосудов	Специализированная	Региональный
Сцинтиграфия легких перфузионная	Специализированная	Региональный/экспертный центр
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной	Специализированная	Экспертный центр
Коронарография (при наличии показаний)	Специализированная	Региональный
Ангиография легочной артерии селективная (ангиопульмонография)	Специализированная	Региональный/экспертный центр
Стандартное лабораторное обследование	Первичная	Региональный
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1, (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; определение антител к вирусу гепатита С и поверхностному антигену (HBsAg) гепатита В	Первичная + специализированная	Региональный
Иммунологические тесты	Специализированная	Региональный
Генетическое обследование	Специализированная	Экспертный центр
Исследования уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида в крови	Специализированная	Региональный
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких	Специализированная	Экспертный центр
Полисомнографическое исследование	Специализированная	Экспертный центр
Бронхоскопия с цитологическим исследованием лаважной жидкости	Специализированная	Региональный/экспертный центр
Магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов	Специализированная	Экспертный центр
Чрезвенозная катетеризация сердца	Специализированная	Экспертный центр
Эргоспирометрия	Специализированная	Экспертный центр
Родоразрешение	Специализированная	Экспертный центр
Хирургические вмешательства	Специализированная	Экспертный центр

Приложение Б. Алгоритмы действий врача

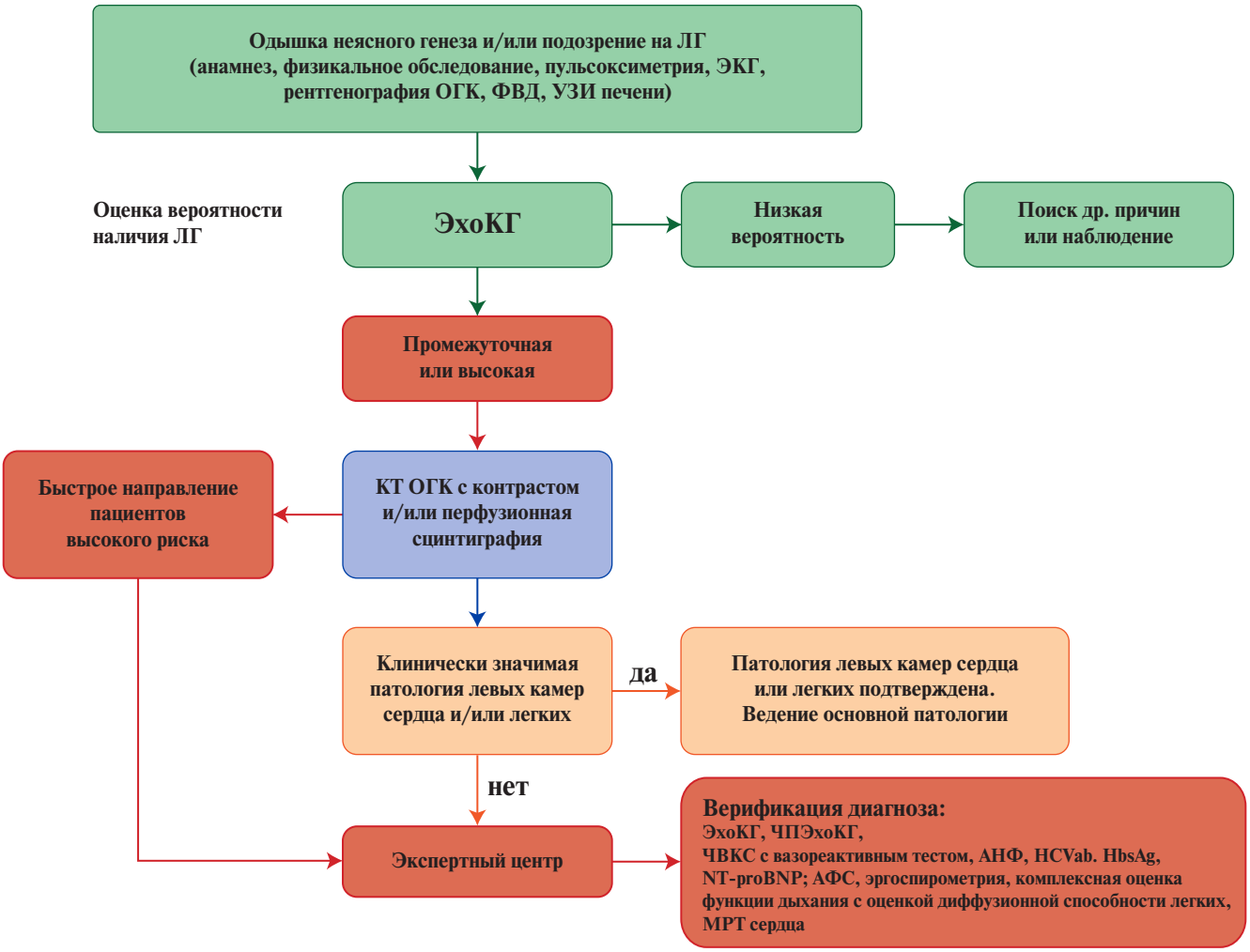


Рис. 1. Алгоритм диагностики ЛГ.

Сокращения: АНФ — антинуклеарный фактор, АФС — антифосфолипидный синдром (диагностика), ЛГ — легочная гипертензия, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОГК — органы грудной клетки, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца, ЧПЭхоКГ — чрескожная эхокардиография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

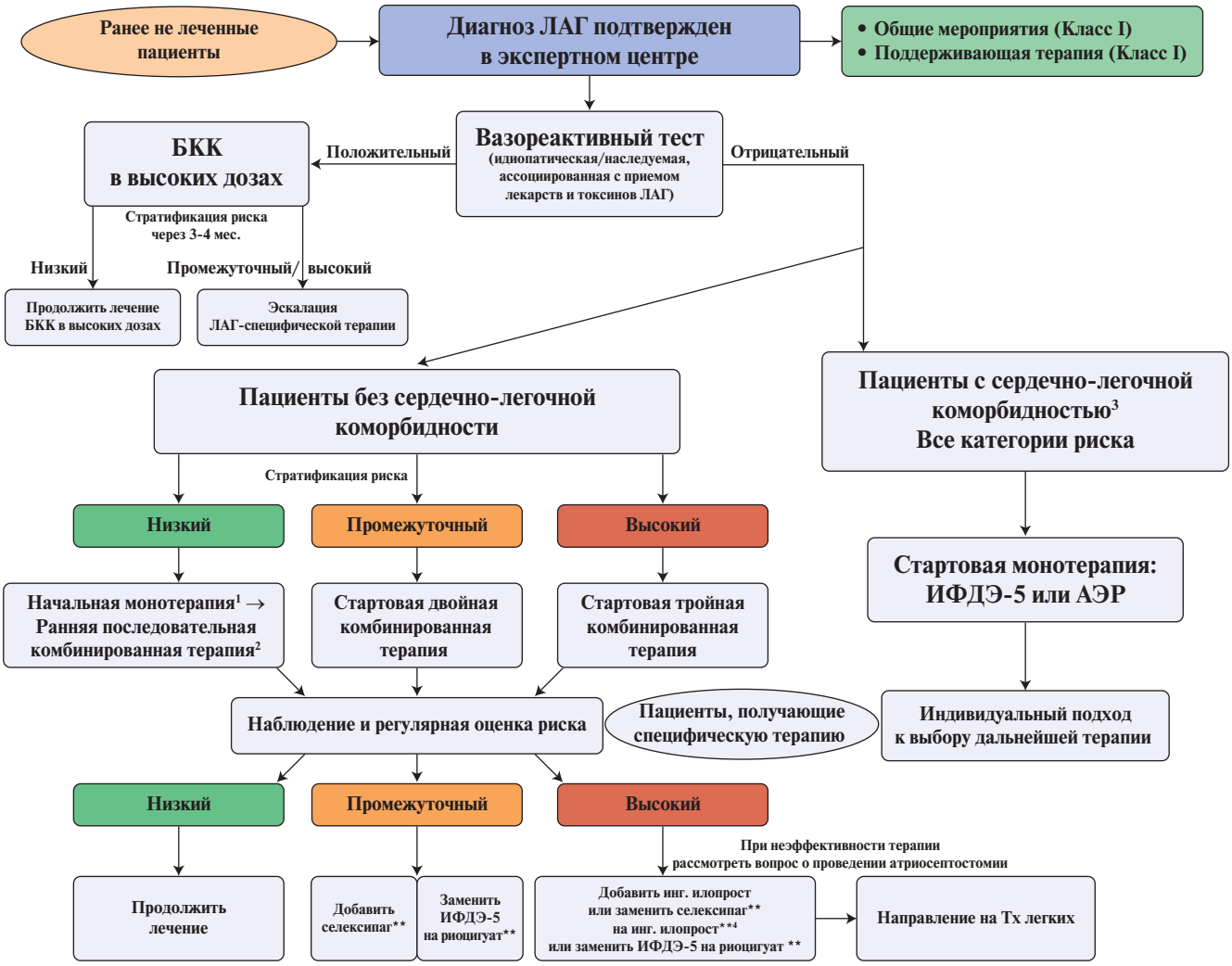


Рис. 2. Алгоритм лечения ЛАГ (ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, резидуальная ЛАГ после коррекции простых системно-легочных шунтов, ЛАГ-СтЗСТ.

Примечания: [1] — пероральная ЛАГ-специфическая терапия (АЭР, ИФДЭ-5, риоцигуат, селексипаг), [2] — решение вопроса об эскалации терапии через 3-4 мес. для оценки результатов лечения, [3] — наличие трех и более факторов риска патологии левых отделов сердца (артериальная гипертония, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, ожирение, фибрилляция предсердий) или наличие патологии легких в сочетании с DLCO <45%, [4] — в случае выраженных нежелательных явления возможна замена илопроста на селексипаг**.

Сокращения: АЭР — антагонисты рецепторов эндотелина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

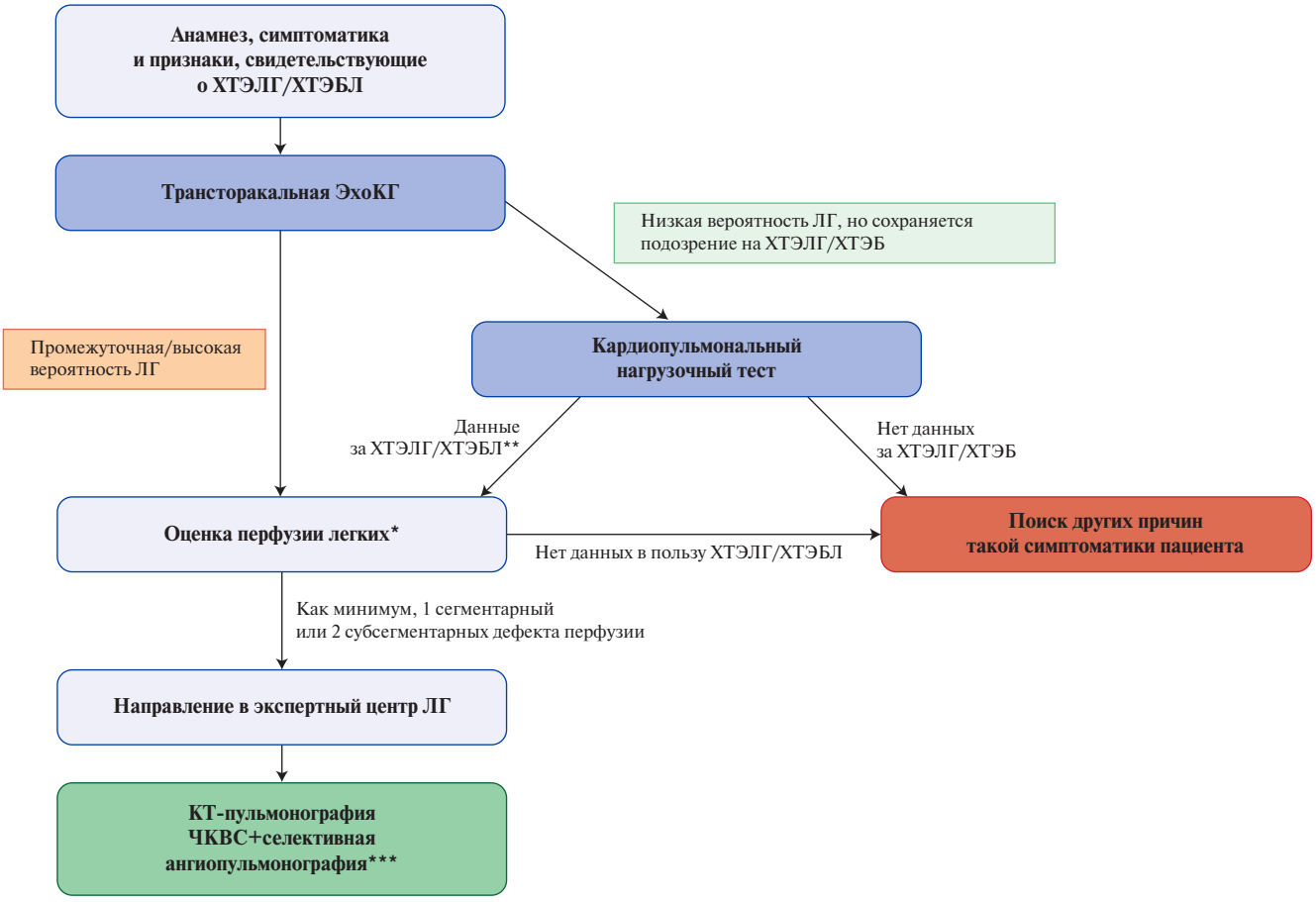


Рис. 3. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ и ХТЭБЛ.

Примечания: * — с помощью сцинтиграфии легких перфузионной или сцинтиграфии легких перфузионной в сочетании с КТ ОГК или ангиографией легочной артерии селективной (ангиопульмонография); ** — признаки ХТЭЛГ/ХТЭБЛ при эргоспирометрии: ограничение физической работоспособности и нарушение легочной перфузии (снижение $PETCO_2$, повышение P(a-ET) CO_2, EQ O_2, EQ CO_2, наклон VE/VCO_2 или P (A-a) O_2); *** — коронарография при наличии показаний.

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, КТ — компьютерная томография, ХТЭБЛ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца, ЭхоКГ — эхокардиография.

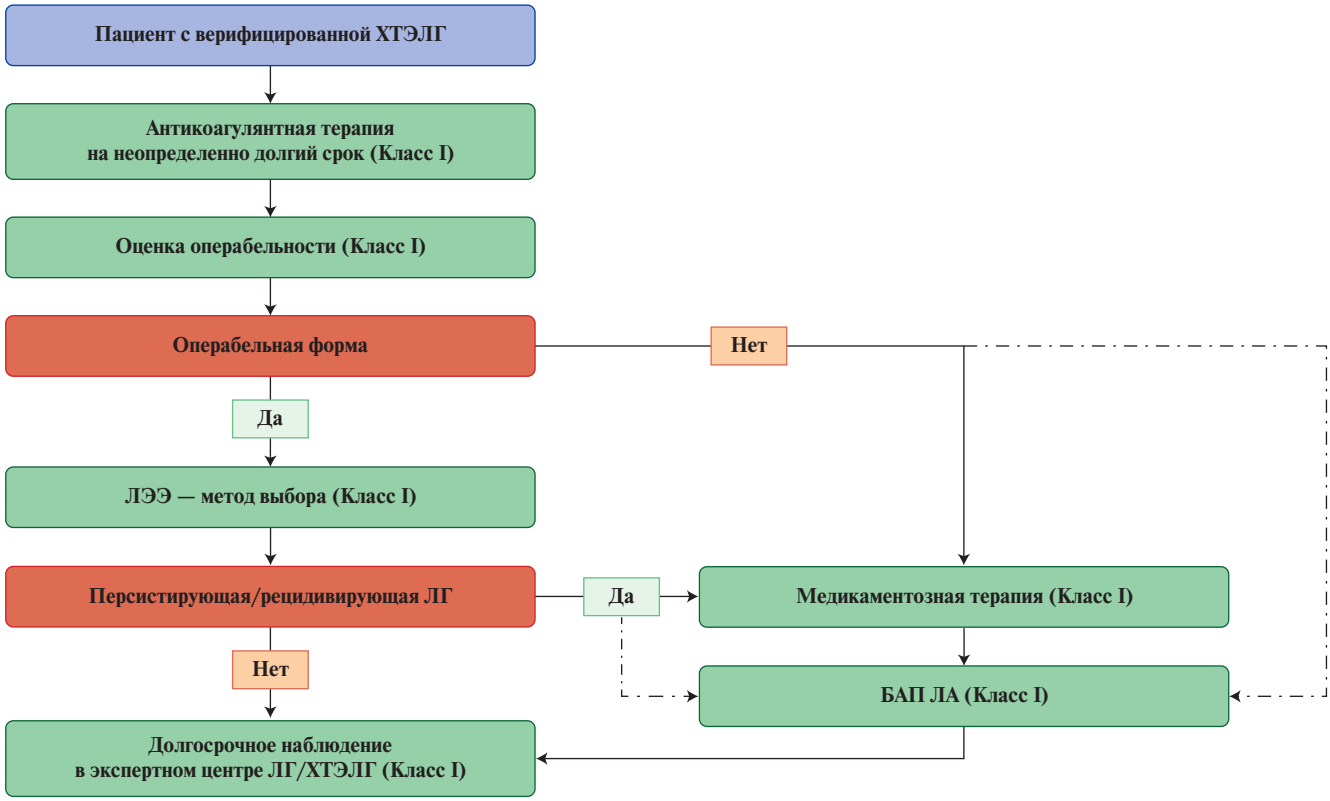


Рис. 4. Алгоритм лечения ХТЭЛГ [7].

Сокращения: БАП — баллонная ангиопластика, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЭЭ — легочная тромбэндартерэктомия, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Приложение В. Информация для пациента

Легочная гипертензия (ЛГ) — это состояние, при котором происходит повышение давления в сосудах легких в результате разнообразных причин и заболеваний. Наиболее часто ЛГ развивается на фоне исходно существующих заболеваний сердца, легких, тромботических состояний и системных заболеваний соединительной ткани. Более редкими причинами для возникновения ЛГ являются хронические заболевания печени и ВИЧ-инфекция. Однако бывают ситуации, когда не удается обнаружить причину ЛГ, и в таком случае ЛГ называют идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Симптоматика ЛГ неспецифична и обычно характеризуется одышкой при физических нагрузках, которая прогрессирует со временем; общей слабостью, сердцебиением. Боли в грудной клетке, головокружения и синкопальные состояния при физической нагрузке являются крайне неблагоприятными симптомами. А появление отеков нижних конечностей, увеличение в объеме живота, набухание и пульсация вен шеи являются признаками тяжелой недостаточности правых камер сердца и свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания.

ЛАГ встречается у людей всех возрастов, рас, как у мужчин, так и у женщин. Врачи разных специальностей могут диагностировать и лечить ЛГ. Объем исследований, выполняемый при ЛГ, достаточно большой и включает в себя прежде всего эхокардиографию, исследование функции легких, компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием, ультразвуковое исследование брюшной полости (комплексное) и выполнение разнообразных исследований крови. Выявление причины ЛГ может потребовать консультации врача-пульмонолога, врача-ревматолога, врача-инфекциониста. Однако наибольший опыт в ведении пациентов с ЛГ, прежде всего, имеют врачи-кардиологи, в особенности работающие в специализированных центрах, где существует возможность выполнения зондирования камер сердца — исследования, без которого невозможно поставить окончательный диагноз и определить тактику ведения больного с ЛГ.

Принципиально выделяют три варианта ЛГ с различными цифрами давления в камерах сердца и легочной артерии: прекапиллярная (артериальная), посткапиллярная (венозная) и смешанная (артериальная + венозная) легочная гипертензия. Охарактеризовать гемодинамический вариант возможно только во время проведения инвазивного метода исследования — зондирования камер сердца. Данное исследование является принципиальным как для верификации самого диагноза легочной гипертензии, установления его типа, так и для определения возможности назначения БКК или ЛАГ-специфических препаратов. Наличие венозной (посткапиллярной) легочной гипертензии является противопоказанием для назначения ЛАГ-специфической терапии, поскольку ассоциировано с увеличением госпитализаций с нарастанием признаков сердечной недостаточности и смертности.

ЛАГ, в зависимости от этиологии, может возникать в различном возрасте и развиваться с различной скоростью: как постепенно, на фоне предсуществующего заболевания (врожденные пороки сердца, склеродермии, патологии легких и т.д.), так и достаточно стремительно у пациента без видимых причин, как это происходит в случае с идиопатической ЛАГ.

Учитывая, что одышка при физической нагрузке является одним из основных симптомов легочной гипертензии, пациенту с ЛГ потребуется пересмотреть ежедневную физическую активность. Большинство пациентов, живущих с легочной гипертензией, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Следует определить приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет сконцентрироваться на важных задачах. Цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения — достаточным. Заблаговременное планирование поездок и достаточное время позволят не торопиться и не усугублять симптомы ЛГ. Большинству пациентов со временем приходится оставить ранее выполняемую работу и искать более легкую.

В настоящее время не установлено, как влияют физические упражнения на прогноз при легочной гипертензии. Не существует определенных программ лечебной физкультуры именно для пациентов с ЛАГ. Объем допустимых безопасных физических нагрузок определяется после всестороннего обследования в экспертном центре ЛАГ врачом-кардиологом-специалистом по ЛАГ. Соревновательные виды спорта, подъем тяжестей нежелательны для пациентов с ЛАГ. В большинстве случаев объем допустимой физической нагрузки определяется симптомами заболевания. Кроме того, обсуждение физических нагрузок возможно только у пациентов, находящихся на оптимальной ЛАГ-специфической терапии при отсутствии таких симптомов, как головокружения/потери сознания, нарушения ритма, кровохарканье, отеки нижних конечностей.

Необходимо следовать следующим правилам, чтобы не нанести вред: занятие физическими упражнениями необходимо остановить при появлении таких признаков, как общая слабость, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения, головокружения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой или высокой температуре, высокой влажности.

Пациентам с ЛАГ нежелательны пребывание в сауне и другие виды гидротерапии, а также массаж и физиотерапевтические воздействия.

Пациентам с ЛАГ нежелательно пребывание в условиях высокогорья (>2000 м над уровнем моря) или занятия дайвингом.

Желательно, чтобы члены семьи и близкие друзья были информированы Вами об имеющемся у Вас заболевании. Поддержка близких как в бытовом, так и психологическом отношении может существенно облегчить ежедневную нагрузку и эмоциональное бремя. Обращение за помощью к медицинскому психологу, активное участие в группах поддержки пациентов могут положительно повлиять на принятие Вами заболевания, адаптацию к неопределенности, связанной с серьезным хроническим угрожающим жизни заболеванием, и конструктивную совместную работу с лечащим врачом.

Пациенткам с ЛАГ противопоказана беременность, учитывая высокий риск материнской смертности как во время беременности, так и в послеродовом периоде. Даже в случае успешного родоразрешения течение ЛАГ существенно ухудшается после родоразрешения. Беременная пациентка с ЛАГ должна быть проконсультирована врачом-кардиологом-специалистом по ЛАГ экспертного перинатального центра как можно быстрее с момента выявления беременности для определения тактики ведения. Следует иметь в виду, что большинство препаратов ЛАГ-специфической терапии способны вызывать уродства и аномалии развития у плода. Тем не менее, объем ЛАГ-специфической терапии во время беременности определяется тяжестью заболевания и риском летальности. Поскольку грудное вскармливание является большой нагрузкой, то рекомендуется подавление лактации у пациенток с ЛАГ.

Если запланировано оперативное вмешательство, необходима консультация врача-кардиолога-специалиста по ЛАГ в экспертном центре. Важно понимать, что решение о целесообразности, сроках, методах обезболивания должно приниматься командой специалистов, которая включает врача-кардиолога, врача-реаниматолога-анестезиолога и непосредственно оперирующего врача-хирурга. Предпочтение отдается регионарной, а не общей анестезии. По возможности пациенты с ЛАГ должны направляться для выполнения плановых оперативных вмешательств в крупные экспертные центры ЛГ.

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая может стать причиной смерти. Рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа, пневмококка, SARS-CoV-2. Исключением могут быть пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и ВИЧ-инфекцией, решение о вакцинации у которых должно приниматься с учетом активности основной патологии врачами-ревматологами и врачами-инфекционистами.

При ЛГ нет каких-либо специальных диет или продуктов, которые могут усугубить болезнь.

При появлении отеков у пациентов с ЛАГ следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается, объем крови также увеличивается, что сопровождается увеличением нагрузки на сердце. Допустимый объем выпиваемой жидкости определяется индивидуально лечащим доктором, но чаще всего не должен превышать >2 литров за сутки.

Для нормализации водного баланса могут помочь следующие советы:

Следует измерять количество выпиваемой жидкости в течение суток, по крайней мере в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса — один из первых признаков задержки жидкости. Необходимо взвешиваться ежедневно утром натощак и записывать вес. При прибавке веса на 2 и более кг за неделю при прежнем режиме питания необходимо уведомить об этом своего врача.

При появлении или возобновлении головокружения или потерь сознания при физических нагрузках, кровохарканья, возникновении приступов сердцебиения следует незамедлительно сообщить об этом лечащему врачу.

Подробно на все вопросы, связанные с диагнозом "легочная гипертензия", образом жизни и лечением, может ответить врач — специалист по ЛГ.

В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако существуют специфические препараты, созданные специально для пациентов с ЛАГ. Регулярный прием данных препаратов приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления и улучшению наполнения кровью левых камер сердца, что сопровождается уменьшением одышки и увеличением переносимости физических нагрузок. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подбирает адекватное состоянию пациента лечение. Все пациенты с ЛГ разные, поэтому подбор терапии осуществляется индивидуально.

Пациенту с установленным диагнозом ЛГ показано тщательное амбулаторное наблюдение. Частота визитов зависит от исходного состояния пациента и может варьировать от 1 мес. с момента старта ЛАГ-специфической терапии (см. Список сокращений) до 3-6 мес. Требуется регулярный прием лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков — ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина** — международное нормализованное отношение ежемесячно, при приеме антагонистов к рецепторам эндотелина (АТХ Антиагреганты кроме гепарина) (бозентан**, амбризентан**) — ежемесячный контроль печеночных тестов (анализ крови биохимический общетерапевтический) и контроль уровня гемоглобина через 3 мес. с момента начала терапии.

ЛАГ не является противопоказанием для авиаперелетов. Однако пациентам с низкой сатурацией по кислороду в покое (<92% по данным пульсоксиметрии) целесообразно информировать авиакомпанию о возможной потребности в кислородной поддержке во время авиаперелета.

Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях
Приложение Г1. Оценка риска у пациентов ЛАГ

Оригинальное название (если есть): Comprehensive risk assessment in pulmonary arterial hypertension (three-strata model)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

ESC/ERS Scientific Document Group, Humbert M, et al. 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;43(38):3618-731.

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: комплексная оценка риска у пациентов ЛАГ

Содержание (шаблон):

Параметры риска	Низкий риск <5%	Средний риск 5-20%	Высокий риск >20%
Клинические признаки правожелудочковой СН	нет	нет	да
Прогрессирование заболевания	нет	постепенное	быстрое
Синкопе	нет	редкие	повторные
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в ТШХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Эргоспирометрия	VO_2peak >15 мл/мин/кг VE/VCO_2 <36	VO_2peak 11-15 мл/мин/кг VE/VCO_2 36-44,9	VO_2peak <11 мл/мин/кг VE/VCO_2 >45
BNP/ NT-proBNP	BNP <50 нг/мл/ NT-proBNP <300 нг/мл	BNP 50-300 нг/мл/ NT-proBNP 300-1400 нг/мл	BNP >300 нг/мл/ NT-proBNP >1400 нг/мл
ЭхоКГ/КТ/МРТ	Площадь ПП <18 см^2 Отсутствие выпота в перикарде TAPSE/СДЛА >0,32 мм/мм рт.ст.	Площадь ПП 18-26 см^2 Небольшой перикардиальный выпот TAPSE/СДЛА 0,19-0,32 мм/мм рт.ст.	Площадь ПП >26 см^2 Перикардиальный выпот TAPSE/СДЛА <0,19 мм/мм рт.ст.
ЧВКС	ДПП <8 мм рт.ст. СИ ≥2,5 л/мин/м^2 SvO_2 >65%	ДПП 8-14 мм рт.ст. СИ 2,0-2,4 л/мин/м^2 SvO_2 60-65%	ДПП >14 мм рт.ст. СИ <2,0 л/мин/м^2 SvO_2 <60%

Примечания: в протоколе МРТ сердца следующие параметры указывают на низкий, средний, высокий риск летальности — фракция выброса ПЖ >54%; 37-54%; <37% соответственно; ударный индекс >40 мл/м^2; 26-40 мл/м^2; <26 мл/м^2; индекс конечно-систолического объема ПЖ <42 мл/м^2; 42-54 мл/м^2; >54 мл/м^2, соответственно [7].

Сокращения: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДПП — давление в правом предсердии, КТ– компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПП — правое предсердие, СИ — сердечный индекс, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ЧВКС — чрезвенозная катетеризация сердца, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SvO_2 — сатурация кислорода в смешанной венозной крови, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана, VE/VCO_2 — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, VO_2peak — пиковое потребление кислорода.

Ключ (интерпретация): в самой таблице.

Приложение Г2. Шкала оценки одышки по Боргу

Название на русском языке: шкала субъективной оценки переносимости физической нагрузки (шкала Борга) (Borg scale)

Оригинальное название: Borg rating of perceived exertion scale (RPE scale)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией):

https://www.brianmac.co.uk/borgscale.htm Borg GA (1982). "Psychophysical bases of perceived exertion". Med Sci Sports Exerc. 14 (5): 377-81. doi:10.1249/00005768-198205000-00012

Тип (подчеркнуть): шкала оценки

Назначение: субъективная оценка переносимости физической нагрузки

Содержание: Пациент получает инструкции по оценке одышки во время физической нагрузки: от 0 баллов — спокойное дыхание, нет ощущения одышки и далее — до 10 баллов, когда одышка максимальна.

Балл	Выраженность одышки
0	отсутствует
0,5	очень, очень слабая (едва заметная)
1	очень слабая
2	слабая
3	умеренная
4	более тяжелая
5	тяжелая
6; 7	очень тяжелая
8; 9	очень, очень тяжелая
10	максимальная

Ключ (интерпретация): проводится сравнение с результатами теста, проведенного ранее (до начала терапии, на фоне терапии и т.д.)

Российский кардиологический журнал 2024;29(11):6162
doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162
https://russjcardiol.elpub.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ISSN 1560-4071 (print)
ISSN 2618-7620 (online)

Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024

Российское кардиологическое общество (РКО)

При участии: Национального общества по изучению сердечной недостаточности и заболеваний миокарда (НОИСН), Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН), Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ)

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава Российской Федерации (12.09.2024)

Президиум Рабочей группы: Галявич А. С., профессор, д.м.н. (Казань), Терещенко С. Н., профессор, д.м.н. (Москва), Ускач Т. М., профессор, д.м.н. (Москва)

Рабочая группа: Агеев Ф. Т., профессор, д.м.н. (Москва), Аронов Д. М., профессор, д.м.н. (Москва), Арутюнов Г. П., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Беграмбекова Ю. Л., к.м.н. (Москва), Беленков Ю. Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Бойцов С. А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Бубнова М. Г., профессор, д.м.н. (Москва), Васюк Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва), Виллевальде С. В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Виноградова Н. Г., д.м.н. (Москва), Гарганеева А. А., профессор, д.м.н. (Томск), Гендлин Г. Е., профессор, д.м.н. (Москва), Гиляревский С. Р., профессор, д.м.н. (Москва), Глезер М. Г., профессор, д.м.н. (Москва), Готье С. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Гринштейн Ю. И., профессор, д.м.н. (Красноярск), Довженко Т. В., профессор, д.м.н. (Москва), Драпкина О. М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Дупляков Д. В., профессор, д.м.н. (Самара), Жиров И. В., д.м.н. (Москва), Затейщиков Д. А., профессор, д.м.н. (Москва), Звартау Н. Э., доцент, к.м.н. (Санкт-Петербург), Иртюга О. Б.*, доцент, д.м.н. (Санкт-Петербург), Кобалава Ж. Д., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Козиолова Н. А., профессор, д.м.н. (Пермь), Коротеев А. В., профессор, д.м.н. (Москва), Либис Р. А., профессор, д.м.н. (Оренбург), Лопатин Ю. М., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Волгоград), Мареев В. Ю., профессор, д.м.н. (Москва), Мареев Ю. В., к.м.н. (Москва), Мацкеплишвили С. Т., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Михайлов Е. Н., д.м.н. (Санкт-Петербург), Насонова С. Н., к.м.н. (Москва), Нарусов О. Ю., к.м.н. (Москва), Недогода С. В., профессор, д.м.н. (Волгоград), Недошивин А. О., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Овчинников А. Г., д.м.н. (Москва), Орлова Я. А., профессор, д.м.н. (Москва), Перепеч Н. Б., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Погосова Н. В., профессор, д.м.н. (Москва), Римская Е. М., к.м.н. (Москва), Самко А. Н., профессор, д.м.н. (Москва), Саидова М. А., профессор, д.м.н. (Москва), Сапельников О. В., д.м.н. (Москва), Сафиуллина А. А., к.м.н. (Москва), Ситникова М. Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Скворцов А. А., д.м.н. (Москва), Скибицкий В. В., профессор, д.м.н. (Краснодар), Стукалова О. В., к.м.н. (Москва), Тарловская Е. И., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород), Терещенко А. С., к.м.н. (Москва), Чесникова А. И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону), Федотов П. А., к.м.н. (Санкт-Петербург), Фомин И. В., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород), Хасанов Н. Р., профессор, д.м.н. (Казань), Шевченко А. О., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва), Шапошник И. И., профессор, д.м.н. (Челябинск), Шария М. А., д.м.н. (Москва), Шляхто Е. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург), Явелов И. С., д.м.н. (Москва), Якушин С. С., профессор, д.м.н. (Рязань)

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: хроническая сердечная недостаточность, натрийуретические пептиды, фракция выброса левого желудочка, диагностика, медикаментозная терапия, немедикаментозная терапия, сочетанная патология, декомпенсация, госпитализация критерии качества, рекомендации.

*Автор, ответственный за переписку:
recommendation@scardio.ru

Рукопись получена 02.09.2024
Принята к публикации 13.09.2024

CC BY 4.0

Для цитирования: Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М., Агеев Ф. Т., Аронов Д. М., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Васюк Ю. А., Виллевальде С. В., Виноградова Н. Г., Гарганеева А. А., Гендлин Г. Е., Гиляревский С. Р., Глезер М. Г., Готье С. В., Гринштейн Ю. И., Довженко Т. В., Драпкина О. М., Дупляков Д. В., Жиров И. В., Затейщиков Д. А., Звартау Н. Э., Иртюга О. Б., Кобалава Ж. Д., Козиолова Н. А., Коротеев А. В., Либис Р. А., Лопатин Ю. М., Мареев В. Ю., Мареев Ю. В., Мацкеплишвили С. Т., Михайлов Е. Н., Насонова С. Н., Нарусов О. Ю., Недогода С. В., Недошивин А. О., Овчинников А. Г., Орлова Я. А., Перепеч Н. Б., Погосова Н. В., Римская Е. М., Самко А. Н., Саидова М. А., Сапельников О. В., Сафиуллина А. А., Ситникова М. Ю., Скворцов А. А., Скибицкий В. В., Стукалова О. В., Тарловская Е. И., Терещенко А. С., Чесникова А. И., Федотов П. А., Фомин И. В., Хасанов Н. Р., Шевченко А. О., Шапошник И. И., Шария М. А., Шляхто Е. В., Явелов И. С., Якушин С. С. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN WKIDLJ

2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure

Russian Society of Cardiology (RSC)

With the participation: National Society of Myocardial Diseases and Heart Failure, Society of Heart Failure Specialists, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine

Endorsed by the Research and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (12.09.2024)

Presidium of the Task Force: Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M.

Task Force: Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Villevalde S.V., Vinogradova N.G., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Gautier S.V., Grinstein Yu.I., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Zateishchikov D.A., Zvartau N.E., Irtyuga O.B.*, Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Mikhailov E.N., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Pogosova N.V., Rimskaya E.M., Samko A.N., Saidova M.A., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitskiy V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khasanov N.R., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Shariya M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S.

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: chronic heart failure, natriuretic peptides, left ventricular ejection fraction, diagnostics, medical therapy, non-drug therapy, comorbidity, decompensation, hospitalization, quality criteria, guidelines.

*Corresponding author:
recommendation@scardio.ru

Received: 02.09.2024 **Accepted:** 13.09.2024

For citation: Galyavich A.S., Tereshchenko S.N., Uskach T.M., Ageev F.T., Aronov D.M., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N., Boytsov S.A., Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Villevalde S.V., Vinogradova N.G., Garganeeva A.A., Gendlin G.E., Gilyarevsky S.R., Glezer M.G., Gautier S.V., Grinstein Yu.I., Dovzhenko T.V., Drapkina O.M., Duplyakov D.V., Zhirov I.V., Zateishchikov D.A., Zvartau N.E., Irtyuga O.B.*, Kobalava Zh.D., Koziolova N.A., Koroteev A.V., Libis R.A., Lopatin Yu.M., Mareev V.Yu., Mareev Yu.V., Matskeplishvili S.T., Mikhailov E.N., Nasonova S.N., Narusov O.Yu., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Ovchinnikov A.G., Orlova Ya.A., Perepech N.B., Pogosova N.V., Rimskaya E.M., Samko A.N., Saidova M.A., Safiullina A.A., Sitnikova M.Yu., Skvortsov A.A., Skibitskiy V.V., Stukalova O.V., Tarlovskaya E.I., Tereshchenko A.S., Chesnikova A.I., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khasanov N.R., Shevchenko A.O., Shaposhnik I.I., Shariya M.A., Shlyakhto E.V., Yavelov I.S., Yakushin S.S. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6162. doi: 10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN WKIDLJ

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений ... 255
Термины и определения ... 256
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) ... 257
1.1. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 257
1.2. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 258
1.3. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем ... 259
1.4. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 259
1.5. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ... 260
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики ... 261
2.1. Жалобы и анамнез ... 261
2.2. Физикальное обследование ... 261
2.3. Лабораторные диагностические исследования ... 262
2.4. Инструментальные диагностические исследования ... 262
2.4.1. Электрокардиография ... 262
2.4.2. Эхокардиография ... 262
2.4.2.1. Оценка систолической функции ЛЖ ... 263
2.4.2.2. Оценка диастолической функции ЛЖ ... 263
2.4.3. Прицельная рентгенография органов грудной клетки ... 264
2.4.4. Коронарография ... 265
2.4.5. Радионуклидная диагностика ... 265
2.4.6. Эхокардиография чреспищеводная ... 265
2.4.7. ЭхоКГ с физической/фармакологической нагрузкой ... 265
2.4.8. Компьютерно-томографическая коронарография ... 265
2.4.9. МРТ сердца и магистральных сосудов ... 266
2.4.10. Катетеризация правых отделов сердца ... 267
2.5. Иные диагностические исследования ... 267
2.5.1. Нагрузочные тесты ... 267
2.5.2. Эндомиокардиальная биопсия ... 267
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения ... 267
3.1. Консервативное лечение ... 267
3.1.1. Основные задачи лечения пациентов с ХСН: ... 267
3.1.2. Терапия, рекомендованная пациентам с симптомной СН со сниженной ФВ ЛЖ ... 268
3.1.2.1. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами (валсартан+сакубитрил**) ... 268
3.1.2.2. ИАПФ ... 268
3.1.2.3. Бета-адреноблокаторы ... 269
3.1.2.4. Антагонисты альдостерона ... 269
3.1.2.5. Дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) ... 269
3.1.2.6. Диуретики ... 269
3.1.2.7. АРА ... 270
3.1.2.8. Ингибиторы If-каналов (другие препараты для лечения заболеваний сердца) ... 270
3.1.2.9. Сердечные гликозиды ... 270
3.1.3. Терапия, не рекомендованная (не доказан положительный эффект) пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ ... 271
3.1.3.1. Оральные антикоагулянты ... 271
3.1.3.2. Ренина секреции ингибиторы (синонимы: прямые ингибиторы ренина, ингибиторы ренина) ... 271
3.1.3.3. Обезболивание при ХСН ... 271
3.1.4. Терапия, применение которой может быть опасно, и не рекомендовано для пациентов с ХСН II-IV функционального класса и сниженной ФВ ЛЖ ... 271
3.1.5. Особенности лечения пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма сердца ... 271
3.1.6. Особенности лечения пациентов с ХСН и ФП ... 273
3.1.6.1. Общие положения для пациентов с ФП и ХСН ... 273
3.1.6.2. Профилактика ФП у пациентов с ХСН ... 273
3.1.6.3. Рекомендации по начальному лечению пациентов с ХСН и ФП с высокой ЧСЖ в острой или хронической ситуации ... 274
3.1.6.4. Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП, симптомной ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии острой декомпенсации ... 274
3.1.7. Лечение пациентов с ХСН и сочетанной патологией ... 275
3.1.8. Лечение пациентов с ХСН в особых группах ... 278
3.1.9. Лечение пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ ... 279
3.2. Хирургическое лечение ... 279
3.2.1. Реваскуляризация у пациентов с ХСН ... 279
3.2.2. Рекомендации по лечению клапанных пороков сердца у пациентов с ХСН ... 280

3.3. Иное лечение ... 282
3.3.1. СРТ ... 282
3.3.2. Показания для имплантации ИКД*** ... 283
3.3.2.1. Вторичная профилактика ВСС ... 283
3.3.2.2. Первичная профилактика ВСС ... 283
3.3.3. Другие имплантируемые устройства для лечения ХСН ... 284
3.3.3.1. Метод модуляции сердечной сократимости ... 284
3.3.3.2. Метод имплантации систем для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца ... 285
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов ... 285
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики ... 288
6. Организация оказания медицинской помощи ... 289
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) ... 290
7.1. Факторы, влияющие на исход заболевания или состояния ... 290
7.2. Тяжелая (далеко зашедшая, выраженная, конечная) сердечная недостаточность ... 291
7.3. Острая декомпенсация сердечной недостаточности ... 292
7.3.1. Клинические проявления, классификация и патогенез ОСН/ОДСН ... 292
7.3.2. Диагностика ОДСН ... 293
7.3.3. Биомаркеры для оценки прогноза или дополнительной стратификации риска пациентов ОДСН ... 295
7.4. Лечение острой декомпенсации сердечной недостаточности ... 295
7.4.1. Цели лечения ОСН в стационаре ... 295
7.4.1.1. Этапы лечения ОДСН ... 295
7.4.1.2. Подходы к первоначальному ведению ОДСН ... 295
7.4.1.3. Оценка состояния пациента с ОДСН в период госпитализации. Критерии стабилизации и выписки ... 297
7.4.1.4. Стратегии лечения пациентов с ОДСН, направленные на уменьшение рецидивов и улучшение выживаемости ... 298
7.4.1.5. Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с ОДСН ... 299
7.4.2. Профилактика ТЭО ... 301
7.4.3. Немедикаментозные методы лечения пациентов с ОДСН ... 301
7.5. Критерии оценки качества медицинской помощи ... 302
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций ... 323
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций ... 325
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата ... 327
Приложение А3-1. Стадии развития и прогрессирования ХСН ... 327
Приложение А3-2. Практические аспекты применения валсартана+сакубитрила** у пациентов с ХСНнФВ ... 328
Приложение А3-3. Практические аспекты применения иАПФ у пациентов с ХСНнФВ ... 330
Приложение А3-4. Практические аспекты применения β-АБ у пациентов с ХСНнФВ ... 332
Приложение А3-5. Практические аспекты применения антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН-ХнФВ ... 334
Приложение А3-6. Практические аспекты применения дапаглифлозина**/ эмпаглифлозина** у пациентов с ХСНнФВ ... 335
Приложение А3-7. Практические аспекты применения диуретиков у пациентов с ХСНнФВ ... 336
Приложение А3-8. Практические аспекты применения АРА у пациентов с ХСНнФВ ... 338
Приложение А3-9. Общие реабилитационные мероприятия и методы кардиореабилитации пациентов с клинически стабильной ХСН ... 339
Приложение Б. Алгоритмы действий врача ... 340
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ХСН (рис. П1) ... 340
Приложение Б2. Алгоритм оценки тяжести диастолической дисфункции и давления наполнения ЛЖ (среднего давления в ЛП) (рис. П2) [106] ... 341
Приложение В. Информация для пациента ... 342
Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях ... 345
Приложение Г1. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС) ... 345
Приложение Г2. Тест с шестиминутной ходьбой ... 346
Приложение Г3. Шкалы для неинвазивной оценки вероятности СНсФВ ... 347

Список сокращений и условных обозначений

ААП — антиаритмические препараты
АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II (син. ангиотензина II антагонисты, АТХ C09CA Антагонисты рецепторов ангиотензина II)
БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса
ВСС — внезапная сердечная смерть
ДИ — доверительный интервал
ДСТ — диастолический стресс-тест
ЕОК — Европейское общество кардиологов
ЖА — желудочковая аритмия
ЖТ — желудочковая тахикардия
ЖЭС — желудочковая экстрасистолия
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (син. ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы, ингибиторы АПФ, АТХ C09AA Ингибиторы АПФ)
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор***
ИМ — инфаркт миокарда
КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование
ЛЖ — левый желудочек
ЛП — левое предсердие
МДРК — мультидисциплинарная реабилитационная команда
МПК — механическая поддержка кровообращения (син. механические средства поддержания гемодинамики)
МРТ — магнитно-резонансная томография
НИВЛ — неинвазивная вентиляция легких
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты (АТХ M01A Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты)
ОАК — оральные антикоагулянты (АТХ B01AA антагонисты витамина К (варфарин), B01AE прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат), B01AF прямые ингибиторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан)
ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности
ОКС — острый коронарный синдром
ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия
ОСН — острая сердечная недостаточность
ПЖ — правый желудочек
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
РКО — Российское кардиологическое общество
РФ — Российская Федерация
САД — систолическое артериальное давление
СД — сахарный диабет
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
СН — сердечная недостаточность
СРТ — сердечная ресинхронизирующая терапия
ТИАК — транскатетерная имплантация аортального клапана
ТП — трепетание предсердий
ТЭО — тромбоэмболические осложнения
УДД — уровень достоверности доказательств
УУР — уровень убедительности рекомендаций
ФВ — фракция выброса
ФК — функциональный класс
ФП — фибрилляция предсердий
ХБП — хроническая болезнь почек
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН — хроническая сердечная недостаточность
ХСНнФВ — СН со сниженной ФВ ЛЖ
ХСНсФВ — СН с сохраненной ФВ ЛЖ
ХСНунФВ — СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ
ХИАК — хирургическая имплантация аортального клапана
ЦОГ-2 — циклооксигеназа 2 типа
ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЧДД — частота дыхательных движений
ЧСЖ — частота сокращений желудочков
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография (регистрация электрокардиограммы)
ЭхоКГ — эхокардиография
BNP — мозговой натрийуретический пептид
β-АБ — бета-адреноблокаторы
BiPAP — двухуровневая дыхательная поддержка
CPAP — дыхание под постоянным положительным давлением
GLS (global longitudinal strain) — показатель продольного систолического сжатия миокарда ЛЖ
NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид
NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
VO_2peak — пиковое потребление кислорода

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; # — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями и/или способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off label).

Термины и определения

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это клинический синдром, характеризующийся настоящими или предшествующими симптомами (одышка, повышенная утомляемость, отечность голеней и стоп) и признаками (повышение давления в яремных венах, хрипы в легких, периферические отеки) вследствие нарушения структуры и/или функции сердца, приводящего к снижению сердечного выброса и/или повышению давления наполнения сердца в покое или при нагрузке и/или увеличению уровней натрийуретических пептидов.

Предстадия сердечной недостаточности (СН) — состояние, для которого характерно отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и прошлом, но имеются признаки структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида (BNP).

Риск развития ХСН — это наличие заболеваний и состояний с высоким риском развития ХСН.

Острая СН (ОСН) — это опасное для жизни состояние, характеризующееся быстрым началом или резким ухудшением симптомов/признаков СН вплоть до развития отека легких или кардиогенного шока, требующее проведения неотложных лечебных мероприятий и, как правило, быстрой госпитализации пациента.

Острая декомпенсация СН (ОДСН) — состояние, для которого характерно быстрое выраженное усугубление симптомов/признаков ХСН.

Систолическая ХСН — СН, характеризующаяся выраженным снижением сократительной способности левого желудочка (ЛЖ).

Диастолическая ХСН — СН, в основе которой лежит нарушение функции расслабления ЛЖ.

ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ (ХСНнФВ) — ХСН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ⩽40%.

ХСН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ (ХСНунФВ) — ХСН с ФВ ЛЖ =41-49%.

ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) — ХСН с ФВ ЛЖ ⩾50%.

Термин "**хроническая недостаточность кровообращения**" был введен А.Л. Мясниковым, и является, по сути, синонимом термина "хроническая сердечная недостаточность", но был в употреблении только в нашей стране. На сегодняшний день не рекомендован для замены термина ХСН.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)

1.1. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Существует большое количество причин развития ХСН (табл. 1).

В Российской Федерации (РФ) основными причинами ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1, 2].

Их комбинация встречается у половины пациентов [3].

ИБС является причиной систолической ХСН в двух третях случаев, часто сочетаясь с сахарным диабетом (СД) и АГ [1, 2]. Из других причин систолической ХСН необходимо отметить вирусные инфекции, злоупотребление алкоголем, химиотерапию, лучевую терапию левой половины грудной клетки, "идиопатическую" дилатационную кардиомиопатию [3, 4].

К другим причинам ХСН относятся различные пороки сердца (4,3%), миокардиты (3,6%) [3, 5].

Примерно половина пациентов с СН имеют сохраненную ФВ ЛЖ, и её распространённость по отношению к ХСНнФВ продолжает увеличиваться на 1% в год [6, 7]. Пациенты с СН и ФВ ЛЖ от 41% до 49% относятся к категории больных с ХСНунФВ. Ретроспективный анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) у пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ, которые включали пациентов с ФВ ЛЖ в диапазоне от 40% до 50%, показал, что эти пациенты имеют хороший ответ на терапию, применяемую для пациентов с ФВ ЛЖ ⩽40% [8-11].

Эпидемиология и этиология ХСНсФВ отличаются от систолической ХСН. Пациенты с ХСНсФВ старше, среди них больше женщин и лиц с ожирением [3, 12].

К более редким причинам ХСНсФВ относятся гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии, констриктивный перикардит, гидроперикард, тиреотоксикоз, инфильтративные заболевания, метастатические поражения миокарда и другие состояния, ограничивающие расслабление мышцы сердца.

У пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ изменения, происходящие в кардиомиоцитах и внеклеточном матриксе после миокардиального повреждения (например, инфаркта миокарда (ИМ) или миокардита), приводят к патологическому ремоделированию желудочка с его дилатацией, изменению геометрии (ЛЖ становится более сферичным) и нарушению контрактильности. С течением времени эти изменения прогрессируют, хотя в начале заболевания симптомы СН могут быть не выражены. Предполагается, что в этом процессе принимают участие два патофизиологических механизма. Во-первых, это — новые события, приводящие к гибели кардиомиоцитов (например, повторный ИМ). Однако дальнейшее ремоделирование сердца может происходить и в отсутствие явных повторных повреждений миокарда.

Во-вторых — системный ответ на снижение систолической функции ЛЖ. У пациентов происходит повышение активности прессорных систем: симпатоадреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), системы эндотелина, вазопрессина и цитокинов. Ключевое значение имеет активация РААС и симпатической нервной системы. Эти нейрогуморальные факторы не только вызывают периферическую вазоконстрикцию, задержку натрия и жидкости, а, следовательно, увеличение гемодинамической нагрузки на ЛЖ, но и оказывают прямое токсическое действие на миокард, стимулируя фиброз и апоптоз, что приводит к дальнейшему ремоделированию сердца и нарушению его функции. Кроме миокардиального повреждения активация нейрогуморальных систем оказывает неблагоприятное влияние и на другие органы — кровеносные сосуды, почки, мышцы, костный мозг, легкие и печень, формируя патофизиологический "порочный" круг и приводя ко многим клиническим проявлениям ХСН, в т.ч. электрической нестабильности миокарда. Клинически все эти изменения связаны с развитием и прогрессированием симптомов ХСН и приводят к ухудшению качества жизни, снижению физической активности пациентов, декомпенсации СН, требующей госпитализации, и к смерти как в результате "насосной" недостаточности сердца, так и появления опасных для жизни желудочковых аритмий. Необходимо подчеркнуть, что тяжесть симптомов ХСН далеко не всегда коррелирует с ФВ ЛЖ. Именно воздействие на эти два ключевых процесса (повреждение миокарда и активацию нейрогуморальных систем) лежит в основе лечения ХСН. Сердечный резерв пациентов с ХСНнФВ также зависит от сокращения предсердий, синхронности работы ЛЖ и взаимодействия правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ. Развитие фибрилляции предсердий (ФП), блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ) может привести к ОДСН [13-16].

Наиболее частой причиной развития ХСНунФВ является ИБС (50-60% случаев). Так же, как и при ХСНнФВ, большую долю среди пациентов с ХСНунФВ составляют мужчины. ФП и внесердечные коморбидные состояния (ожирение, СД, курение, токсические воздействия и др.) у пациентов с ХСНунФВ встречаются с меньшей вероятностью, чем при ХСНсФВ [17-19].

Большинство пациентов с ХСНсФВ — это люди пожилого возраста, имеющие множество внесердечных сопутствующих заболеваний: ожирение, АГ, СД типа 2, хроническую болезнь почек (ХБП), хроническую обструктивную болезнь лёгких (ХОБЛ), анемию [20-22].

Таблица 1

Причины ХСН

Поражение миокарда	Заболевания и формы
1. ИБС	Все
2. АГ	Все
3. Кардиомиопатии	Все
Клапанные пороки сердца	Митральный, аортальный, трикуспидальный, пульмональный
Болезни перикарда	Выпотной и констриктивный перикардит, гидроперикард
Болезни эндокарда	Гиперэозинофильный синдром Эндомиокардиальный фиброз Эндокардиальный фиброэластоз
Врожденные пороки сердца	Врожденные пороки сердца
Аритмии	Тахиаритмии (предсердные, желудочковые) Брадиаритмии
Нарушения проводимости	Атриовентрикулярная блокада
Высокая нагрузка на миокард	Тиреотоксикоз, анемия, сепсис, болезнь Педжета, артериовенозная фистула
Перегрузка объемом	Почечная недостаточность, ятрогенная

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

Считается, что все эти сопутствующие заболевания вместе с пожилым возрастом индуцируют и поддерживают в организме хронический низкоинтенсивный, вялотекущий провоспалительный статус, в результате чего провоспалительные цитокины запускают системную дисфункцию эндотелия, в т.ч. и в коронарном микроциркуляторном русле, что чревато развитием и прогрессировавшем диастолической дисфункции. К специфическим причинам ХСНсФВ относят амилоидоз, гемохроматоз, рестриктивные кардиопатии и заболевания, сопровождающиеся изолированным поражением ПЖ.

Патофизиология ХСНсФВ изучена в меньшей степени, что обусловлено как гетерогенностью этого состояния, так и сложностью его диагностики [23-27].

При ХСНсФВ основными патофизиологическими изменениями являются нарушения расслабления и податливости ЛЖ, где ключевую роль играет эндотелиальная дисфункция коронарного микроциркуляторного русла, наступающая в результате хронического воспаления [28-30].

Как правило, в основе такой ХСНсФВ лежит нарушение диастолической функции ЛЖ, т.е. его неспособность к адекватному наполнению без повышения среднего легочного венозного давления. Диастолическая функция ЛЖ зависит как от расслабления миокарда, так и от его механических свойств. Расслабление миокарда ЛЖ является активным процессом, зависящим от функционирования саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Нарушение активной релаксации является одним из самых ранних проявлений дисфункции миокарда при большинстве сердечно-сосудистых заболеваний [28-30].

Механические свойства миокарда, которые характеризуются эластичностью, податливостью и жесткостью, влияют на наполнение ЛЖ в фазы диастазиса и систолы предсердий. Гипертрофия, фиброз или инфильтрация миокарда увеличивают его жесткость, что приводит к резкому нарастанию давления наполнения ЛЖ. Кроме того, податливость ЛЖ зависит и от уровня преднагрузки. Податливость ЛЖ уменьшается при его дилатации. В зависимости от выраженности диастолических нарушений выделяют три типа наполнения ЛЖ — замедленное расслабление, псевдонормализация и рестрикция. Выраженность клинических проявлений ХСНсФВ и прогноз пациентов в первую очередь определяются тяжестью диастолической дисфункции [31-37].

1.2. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По данным российских эпидемиологических исследований распространенность ХСН в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2% в течение 20-летнего наблюдения [3].

До 1990-х годов 60-70% пациентов с ХСН умирали в течение 5 лет. Современная терапия позволила уменьшить как количество повторных госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН, так и смертность [3, 13, 19, 38]. Тем не менее, в РФ средняя годовая смертность среди пациентов с ХСН I-IV функционального класса (ФК) составляет 6%, а среди пациентов с клинически выраженной ХСН — 12% [37]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН прогноз пациентов неблагоприятен: при ХСН I-II ФК медиана времени дожития составляет 8,4 (95% доверительный интервал (ДИ): 7,8-9,1) года, а при ХСН III-IV ФК — 3,8 (95% ДИ: 3,4-4,2) года [3].

ХСНсФВ — это не менее тяжелое заболевание, чем ХСНнФВ: так, согласно обсервационным исследованиям, пятилетняя выживаемость при этой форме ХСН составляет 50%, а риск повторных госпита-

Таблица 2

Характеристики ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ

Тип ХСН	ХСНнФВ	ХСНунФВ	ХСНсФВ
Критерий 1	Симптомы±признаки[а]	Симптомы±признаки[а]	Симптомы±признаки[а]
Критерий 2	ФВ ЛЖ ≤40%	ФВ ЛЖ 41-49%[б]	ФВ ЛЖ ≥50%
Критерий 3	–	–	Объективные признаки структурных и/или функциональных нарушений со стороны сердца, согласующиеся с наличием диастолической дисфункции ЛЖ/повышенного давления наполнения ЛЖ, включая повышенный уровень натрийуретических пептидов[в]

Примечание: [а] — симптомы могут отсутствовать на ранних стадиях СН или у пациентов, получающих диуретическую терапию, [б] — при диагностике ХСНунФВ наличие признаков структурного поражения сердца (например, увеличение размера ЛП, гипертрофия ЛЖ или эхокардиографические признаки нарушения наполнения ЛЖ) делает диагноз более вероятным, [в] — концентрическая гипертрофия ЛЖ (индекс массы ЛЖ ≥95 г/м^2 у женщин и ≥115 г/м^2 у мужчин; индекс относительной толщины стенок ЛЖ >0,42); расширение ЛП (индекс его объёма >34 мл/м^2 при синусовом ритме и >40 мл/м^2 при ФП); допплеровское соотношение E/e' в покое >9; уровень NT-proBNP/BNP >125/35 пг/мл при синусовом ритме или >365/105 пг/мл при ФП; СДЛА >35 мм рт.ст. или скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с. Точность диагностики ХСНсФВ будет тем выше, чем больше этих признаков присутствует у пациента.

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНнФВ — СН со сниженной ФВ ЛЖ, ХСНсФВ — СН с сохраненной ФВ ЛЖ, ХСНунФВ — СН с умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

лизаций превышает 50% за первые 6 мес. после выписки из стационара [7-39].

Прогноз пациентов ХСНсФВ зависит от причины заболевания и выраженности диастолической дисфункции [35, 36, 40].

Для нашей страны СНсФВ имеет большую медико-социальную значимость, чем в странах западного мира: согласно последнему регистру по обращаемости в поликлиники 78% пациентов с ХСН имеют сохраненную ФВ ЛЖ [41].

1.3. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

I50.0 — Застойная сердечная недостаточность

I50.1 — Левожелудочковая недостаточность

I50.9 — Сердечная недостаточность неуточненная

1.4. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

По ФВ ЛЖ (табл. 2):

- ХСНнФВ (40% и менее),
- ХСНунФВ (от 41% до 49%),
- ХСНсФВ (50% и более).

На фоне терапии у части пациентов с ХСН ФВ ЛЖ может увеличиваться. Согласно мнению экспертов, к группе пациентов ХСН с улучшенной ФВ ЛЖ относятся пациенты, которые соответствуют трем следующим критериям: 1) имеют в анамнезе сведения о снижении ФВ ЛЖ ⩽40%; 2) имеют абсолютное улучшение ФВ ЛЖ ⩾10% по сравнению с исходным значением; 3) значение ФВ ЛЖ при повторном измерении ⩾40% [42, 43].

По стадиям ХСН — классификация экспертов Российского кардиологического общества (РКО) 2023г [44-46]:

Предстадия СН: отсутствие симптомов и признаков ХСН в настоящем и прошлом. Наличие признаков структурного и/или функционального поражения сердца и/или повышения уровня BNP.

Стадия 1. Проявляющаяся клинически СН: наличие симптомов и признаков ХСН в настоящем или прошлом, вызванных нарушением структуры и/или функции сердца.

Стадия 2. Далеко зашедшая, клинически тяжелая СН: тяжелые симптомы и признаки ХСН, повторные госпитализации по поводу ХСН, несмотря на попытки оптимизировать терапию ХСН или непереносимость терапии ХСН.

Комментарии. *Особое значение имеет не только лечение пациентов с уже сформировавшейся ХСН, но и ее первичная профилактика, т.е. предотвращение или отдаление появления первых симптомов ХСН. Необходимо обращать особое внимание на начальные этапы сердечно-сосудистого континуума, те заболевания и состояния, при которых риск развития ХСН особенно высокий: АГ, ожирение, ИБС, ФП, кардиомиопатии, СД, ХБП, ХОБЛ, противоопухолевая терапия. Выделение группы пациентов, у которых риск развития ХСН рассматривается как высокий или очень высокий, является критически важным для реализации профилактических стратегий, снижающих сердечно-сосудистые риски, включая риск развития ХСН, информирования пациентов о прогнозе и повышения мотивации к соблюдению рекомендаций. Стратегии первичной профилактики ХСН у пациентов с высоким риском ее развития представлены в разделе 5, стратегии профилактики симптомов ХСН у пациентов с предстадией ХСН — в разделе 3.1.2.2.*

Пороговые значения нарушений структуры и функции сердца, позволяющие при отсутствии симптомов и/или признаков ХСН диагностировать предстадию ХСН, представлены в разделах 2.4.2.1 и 2.4.2.2 (табл. 4).

Стадии развития и прогрессирования ХСН с дополнительными разъяснениями представлены в приложении А3-1.

По ФК:

• I ФК. Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку пациент переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

• II ФК. Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

• III ФК. Заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

• IV ФК. Невозможность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы ХСН присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Примеры формулировки диагноза:

1. Основной: Гипертоническая болезнь, II стадия. Риск 3 (высокий). Дислипидемия. Гипертрофия ЛЖ. Диастолическая дисфункция. Предстадия сердечной недостаточности.

2. Основной: ИБС: стенокардия напряжения 3 ФК. Систолическая дисфункция ЛЖ. Предстадия сердечной недостаточности.

3. Основной: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (перенесенный инфаркт миокарда в 2019 году).

Осложнения: ХСНунФВ 1 стадия. 2 ФК. Легочная гипертензия 1 ФК ВОЗ.

4. Основной: Генетически обусловленная семейная дилатационная кардиомиопатия.

Осложнения: ХСНнФВ 2 стадия. 4 ФК. Двусторонний гидроторакс, асцит, анасарка.

1.5. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Клиническая картина при СН включает типичные симптомы (одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышенная утомляемость, отеки лодыжек) и признаки (повышенное давление в яремной вене, гепатоюгулярный рефлюкс, "ритм галопа", смещение верхушечного толчка влево), вызванные нарушением структуры и/или функции сердца [47-51].

Тем не менее, диагностика ХСН, особенно на ранних стадиях, может вызывать определенные трудности в связи с тем, что эти симптомы и признаки неспецифичны и могут быть вызваны помимо ХСН целым рядом причин.

Согласно результатам метаанализа Mant J, et al. одышка является единственным симптомом с высокой чувствительностью (89%), но она имеет низкую специфичность (51%). Клинические признаки с относительно высокой специфичностью — это ортопноэ (89%), периферические отеки (72%), повышенное давление в яремных венах (70%), кардиомегалия (85%), сердечные шумы (99%) и гепатомегалия (97%), однако чувствительность этих признаков низкая и варьирует от 11% (сердечные шумы) до 53% (отеки) [48].

Самыми частыми поводами пациентов с СН для обращения к врачу являются жалобы на одышку и периферические отеки [47, 48].

Одышка — самый распространенный симптом ХСН, но при этом наблюдается и при многих других заболеваниях [48].

Ее особенно трудно интерпретировать и дифференцировать в пожилом возрасте, у пациентов с ожирением и болезнями легких [49, 52].

Причиной одышки при ХСН является застойное полнокровие в легких, что приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах. Одышка на начальных стадиях СН связана с физической нагрузкой (выраженность одышки нарастает при физической нагрузке). По мере прогрессирования переносимость физических нагрузок ухудшается: одышка возникает при меньшем уровне физической нагрузки, появляется повышенная утомляемость, снижается толерантность к физической нагрузке, в дальнейшем развивается ортопноэ.

Отеки могут быть как сердечные, так и несердечные (патология почек, хроническая венозная недостаточность, острый венозный тромбоз, лимфостаз и другие причины) [53].

Первая задача при обращении пациента с отеками — подтвердить или исключить их сердечное происхождение. Решить эту задачу помогают: клинические особенности отеков при ХСН, выявление системной венозной гипертензии и наличие признаков органического заболевания сердца. При ХСН отеки симметричны и локализуются в наиболее низко расположенной части тела (нижние конечности, при нарастании ХСН — отеки мошонки, живота, поясницы).

Признаками венозной гипертензии являются повышение центрального венозного давления в яремных венах, гепатоюгулярный рефлюкс, отеки, гепатомегалия. Набухание и пульсация шейных вен — это характерный и наиболее специфичный признак повышения центрального венозного давления. Однако расширение шейных вен возможно и при несердечных причинах — опухоли, рубцы, тромбоз вены, за-

Таблица 3

Характерные клинические признаки и симптомы ХСН

Симптомы
Типичные
Одышка
Ортопноэ
Пароксизмальная ночная одышка
Снижение толерантности к нагрузкам
Слабость, утомляемость, увеличение времени восстановления после нагрузки
Увеличение в объеме лодыжек
Менее типичные
Ночной кашель
Свистящее дыхание
Ощущение вздутия
Растерянность (особенно у пожилых)
Потеря аппетита
Головокружение
Обморок
Депрессия
Сердцебиение
Бендопноэ или "одышка при сгибании, наклоне туловища вперед"[a]
Клинические признаки
Наиболее специфичные
Повышение центрального венозного давления в яремных венах
Гепатоюгулярный рефлюкс
Третий тон (ритм галопа)
Смещение верхушечного толчка влево
Менее специфичные
Немотивированная прибавка в весе >2 кг в нед.
Потеря мышечной и жировой массы тела (при прогрессирующей СН)
Кахексия
Шумы в сердце
Периферические отеки (лодыжки, крестца, мошонки)
Влажные хрипы в легких
Плевральный выпот
Тахикардия
Нерегулярный пульс
Тахипноэ (частота дыхательных движений >16 в мин)
Дыхание Чейна-Стокса
Гепатомегалия
Асцит
Холодные конечности
Периферический цианоз
Олигурия
Низкое пульсовое давление

Примечание: [a] — этот симптом выраженной СН соответствует одышке при наклоне вперед [54].

Сокращение: СН — сердечная недостаточность.

болевания органов дыхания и другие. Гепатомегалия является классическим признаком недостаточности ПЖ (застойное увеличение печени) [48].

Поэтому у всех пациентов необходимо проведение пальпации печени. При венозном полнокровии вследствие недостаточности ПЖ имеется выраженное набухание яремных вен во время пальпации печени (положительный симптом Плеша — гепатоюгулярный рефлюкс). Также у пациента с ХСН могут быть менее типичные симптомы и менее специфичные признаки, которые представлены в таблице 3.

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

Для постановки диагноза ХСН необходимо наличие следующих критериев:

1. Характерные жалобы;
2. Подтверждающие их наличие клинические признаки (в сомнительных случаях реакция на диуретическую терапию);
3. Доказательства наличия систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ;
4. Определение натрийуретических пептидов (для исключения диагноза ХСН).

Алгоритм диагностики ХСН представлен в Приложении Б1.

2.1. Жалобы и анамнез

• При опросе пациента рекомендуется обратить внимание на наличие жалоб на утомляемость, одышку, отеки ног и сердцебиение.

ЕОК IC (УУР А, УДД 1) [47-50]

Комментарии. *Данные жалобы должны быть основанием для предположения врача о наличии СН у пациента. Однако все ранее указанные "классические" жалобы могут быть обусловлены и не заболеваниями сердца.*

• При сборе анамнеза рекомендуется оценить наличие у пациента патологии сердца, приводящей к его функциональным или структурным изменениям.

ЕОК IC (УУР А, УДД 1) [47-50]

Комментарии. *Длительный анамнез АГ, перенесенный ранее ИМ или воспалительное заболевание миокарда значительно повышают вероятность наличия СН у пациента с вышеуказанными жалобами. Напротив, отсутствие сведений об имеющихся у пациента заболеваниях сердца, минимизирует шанс наличия СН у пациента.*

2.2. Физикальное обследование

• Физикальное обследование пациента рекомендуется проводить с целью выявления симптомов и клинических признаков, обусловленных задержкой натрия и воды.

ЕОК IC (УУР А, УДД 1) [47-51]

Наиболее распространенные симптомы и признаки, выявляемые при физикальном обследовании, представлены в таблице 3. Следует отметить, что вышеперечисленные симптомы и клинически при-

знаки могут встречаться и при других заболеваниях/состояниях.

Для определения выраженности клинической симптоматики у пациентов с ХСН используется шкала оценки клинического состояния (Приложение Г1).

2.3. Лабораторные диагностические исследования

• Всем пациентам с предполагаемым диагнозом ХСН рекомендуется исследование уровня BNP или N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови [55-63].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Натрийуретические пептиды — биологические маркеры ХСН, показатели которых также используются для контроля эффективности лечения. Нормальный уровень натрийуретических пептидов у нелеченых пациентов практически позволяет исключить поражение сердца, что делает диагноз ХСН маловероятным. При постепенном (не остром) дебюте симптомов заболевания, значения NT-proBNP и BNP ниже 125 пг/мл и 35 пг/мл, соответственно, свидетельствуют об отсутствии ХСН.*

• Всем пациентам для исключения сопутствующей патологии и определения тактики лечения ХСН рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови (исследование уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, оценка гематокрита) [64].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Всем пациентам с ХСН рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови (исследование уровня эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов в крови, оценка гематокрита) в динамике в стационаре и/или амбулаторно [64].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Всем пациентам с ХСН для определения тактики лечения рекомендуется исследование уровня ферритина в крови и исследование насыщения трансферрина железом [64-67].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

• Всем пациентам с ХСН рекомендуется проведение исследования уровня ферритина в крови и исследования насыщения трансферрина железом в динамике в стационаре и/или амбулаторно [64-67]

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

• Всем пациентам для исключения сопутствующей патологии и определения тактики лечения ХСН рекомендуется проведение биохимического анализа крови: исследование уровня натрия и калия в крови, уровня креатинина в крови и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (расчетный показатель), уровня общего белка и альбумина в крови, уровня глюкозы в крови, уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови и уровня липопротеидов в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови и активности аланинаминотрансферазы в крови [68-73].

ЕОК IC (УУР А, УДД 3)

• Всем пациентам с ХСН рекомендуется проведение биохимического анализа крови в динамике в стационаре и/или амбулаторно: исследование уровня натрия и калия в крови, уровня креатинина в крови и СКФ (расчетный показатель), уровня общего белка и альбумина в крови, уровня глюкозы в крови, уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови и уровня липопротеидов в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, активности гамма-глютамилтрансферазы в крови, активности аспартатаминотрансферазы в крови и активности аланинаминотрансферазы в крови [68-73].

ЕОК IC (УУР А, УДД 3)

• Всем пациентам с ХСН и СД рекомендуется исследование уровня гликированного гемоглобина в крови [74].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Всем пациентам для исключения сопутствующей патологии и определения тактики лечения ХСН рекомендуется исследование уровня тиреотропного гормона в крови [75].

ЕОК IC (УУР С, УДД 45)

• Всем пациентам для исключения сопутствующей патологии и определения тактики лечения ХСН рекомендуется проведение общего (клинического) анализа мочи [76].

ЕОК IC (УУР С, УДД 2)

2.4. Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Электрокардиография

• Всем пациентам с ХСН рекомендуется выполнение 12-канальной электрокардиографии (регистрация электрокардиограммы) (ЭКГ) с оценкой сердечного ритма, частоты сердечных сокращений (ЧСС), морфологии и продолжительности комплекса QRS, наличия нарушений атриовентрикулярной и желудочковой проводимости (БЛНПГ, блокады правой ножки пучка Гиса), рубцового поражения миокарда, гипертрофии миокарда). Диагноз ХСН маловероятен при наличии абсолютно нормальной ЭКГ [77-81].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

2.4.2. Эхокардиография

• Всем пациентам с подозрением на СН рекомендуется эхокардиография (ЭхоКГ) для оценки структуры и функции сердца с целью подтверждения диагноза и установления фенотипа СН [82-85].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с уже установленным диагнозом СН для оценки состояния клапанного аппарата сердца, функции ПЖ и давления в лёгочной артерии

рекомендуется ЭхоКГ с целью выявления лиц с клапанными нарушениями, подходящими для хирургической/инвазивной коррекции [86].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам при планировании и проведении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием рекомендуется ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца [87].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с ХСН рекомендуется повторное проведение ЭхоКГ для оценки структуры и функции сердца в следующих клинических ситуациях:

— при ухудшении симптомов СН или после серьёзного сердечно-сосудистого осложнения;

— пациентам с СН, находившимся на приёме препаратов с доказанной эффективностью в максимально переносимых дозах перед принятием решения о применении имплантируемых устройств;

— пациентам, в лечении которых используют вмешательства с потенциальным кардиотоксическим действием [87].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Прочие визуализирующие методы исследования показаны лишь в тех случаях, когда:*

• *неясен диагноз (например, при неудовлетворительном качестве изображений при трансторакальной ЭхоКГ);*

• *имеется подозрение на редкое заболевание сердца или на внесердечную причину имеющихся у пациента симптомов и клинических признаков;*

• *требуется более детальная оценка причины СН (например, перфузионная сцинтиграфия или ангиография при подозрении на ИБС или биопсия миокарда при некоторых инфильтративных кардиомиопатиях).*

2.4.2.1. Оценка систолической функции ЛЖ

• У пациентов с ХСН рекомендуется использовать ультразвуковой метод дисков (метод Симпсона) с определением объёмов ЛЖ в четырехкамерной и двухкамерной позициях для расчета ФВ ЛЖ [88-90].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Пациентам, у которых решается вопрос о сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ), имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД) или продолжении вмешательств/лечения с потенциальным кардиотоксическим действием, а при ЭхоКГ были получены пограничные значения ФВ ЛЖ, рекомендовано применение более точных методов оценки сократимости ЛЖ (трехмерной ЭхоКГ, использование контрастных веществ при ЭхоКГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца) с целью более точной оценки сократимости ЛЖ* [91-94].

• Пациентам, у которых качество ЭхоКГ оказалось неудовлетворительным (визуализация <80% эндокарда ЛЖ), рекомендуется проведение ЭхоКГ с использованием контрастных веществ, что позволяет лучше рассмотреть эндокард и точнее оценить объёмы ЛЖ [95, 96].

ЕОК IC (УУР C, УДД 4)

• Пациентам с высоким риском развития ХСН, особенно при использовании вмешательств с потенциальным кардиотоксическим действием, а также при подозрении на ХСНсФВ рекомендована оценка показателя деформации миокарда — продольного систолического сжатия ЛЖ (global longitudinal strain, GLS) с целью выявления ранних (субклинических) изменений сократимости ЛЖ [97-101].

ЕОК IC (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Показатель GLS отражает усреднённую степень систолического укорочения ЛЖ по длинной оси. GLS характеризуется большей чувствительностью и воспроизводимостью при оценке систолической функции ЛЖ по сравнению с ФВ* [97-101].

GLS <16% свидетельствует о снижении систолической функции ЛЖ, а значения GLS от -16 до -18% рассматривают как пограничные [102].

Снижение GLS обнаруживается у 50-60% пациентов с ХСНсФВ несмотря на сохранённую ФВ ЛЖ [103, 104].

Подобное несоответствие между GLS и ФВ ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ объясняется тем, что ФВ преимущественно отражает циркулярное укорочение желудочка (его утолщение), тогда как GLS отражает продольное укорочение желудочка. Кроме того, при концентрической гипертрофии ЛЖ, столь характерной для ХСНсФВ, объём желудочка обычно уменьшен, из-за чего даже незначительный ударный объем может быть сопряжён с нормальной/сверхнормальной ФВ. В этой связи при оценке истинной сократимости ЛЖ у пациентов с ХСНсФВ лучше ориентироваться на GLS, нежели на ФВ [105].

Методы вычисления ФВ ЛЖ по Тейнхользу или Хинонесу, а также вычисление фракции укорочения основаны на измерении линейных размеров и могут давать неточные результаты, прежде всего у пациентов с нарушением локальной сократимости ЛЖ, и в настоящее время не рекомендуются для клинического использования. К прочим показателям систолической функции ЛЖ относятся скорость систолического движения основания ЛЖ, измеренная с помощью тканевого допплеровского исследования, амплитуда смещения атриовентрикулярной плоскости, индекс нарушения локальной сократимости ЛЖ, однако их редко используют в клинической практике.

Признаки систолической дисфункции (ФВ ЛЖ <50% и/или GLS <16%) при отсутствии симптомов/признаков ХСН позволяют диагностировать предстадию ХСН.

2.4.2.2. Оценка диастолической функции ЛЖ

Считается, что в основе большинства случаев ХСНсФВ лежит нарушение диастолической функ-

Таблица 4

Структурные и функциональные нарушения, ассоциирующиеся с диастолической дисфункцией/повышенным давлением наполнения ЛЖ [107, 108]

Параметр	Порог	Комментарии
Индекс массы ЛЖ Относительная толщина стенок	≥95 г/м^2 (женщины) ≥115 г/м^2 (женщины) >0,42	Наличие концентрического ремоделирования/гипертрофии ЛЖ поддерживает диагноз ХСНсФВ, однако отсутствие гипертрофии ЛЖ не исключает ХСНсФВ
Индекс объёма ЛП	>34 мл/м^2 (синусовый ритм)	При отсутствии ФП или поражения клапанов расширение ЛП отражает хроническое повышение давления наполнения ЛЖ (при ФП используют порог >40 мл/м^2)
E/e' в покое	>9	Чувствительность 78%, специфичность 59% для наличия инвазивно подтверждённой ХСНсФВ Более высокий порог имеет меньшую чувствительность (46%), но более высокую специфичность (86%) [107]
NT-proBNP BNP	>125 (синусовый ритм) или >365 (ФП) пг/мл >35 (синусовый ритм) или >105 (ФП) пг/мл	До 20% пациентов с инвазивно доказанной ХСНсФВ (особенно с ожирением) имеют уровни натрийуретических пептидов ниже диагностического порога
СДЛА Скорость трикуспидальной регургитации в покое	>35 мм рт.ст. >2,8 м/с	Чувствительность 54%, специфичность 85% для наличия инвазивно подтверждённой ХСНсФВ [109]

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФП — фибрилляция предсердий, ХСНсФВ — СН с сохраненной ФВ ЛЖ, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

ции ЛЖ, и ее тщательная оценка является залогом правильной диагностики этой формы СН. Ни один из ультразвуковых показателей не обладает настолько высокой точностью, чтобы на основании лишь его значения можно было судить о состоянии диастолической функции; всегда следует учитывать результаты всех исследований, включая данные допплеровского, двухмерного, а при возможности, и трехмерного режимов.

• Всем пациентам с подозрением на ХСН рекомендуется ЭхоКГ с оценкой диастолической функции с целью определения тяжести структурно-функциональных нарушений, оценки прогноза и выбора тактики лечения [106].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При оценке состояния диастолической функции ЛЖ в первую очередь следует ориентироваться на отношение скоростей наполнения ЛЖ в раннюю диастолу и в систолу предсердий (E/A). Если отношение E/A ⩽0,8, а скорость E ⩽50 см/с, то давление наполнения ЛЖ нормальное и пациент имеет незначительную диастолическую дисфункцию (I степени, или замедленное расслабление). Если отношение E/A >2, то давление наполнения ЛЖ значительно повышено, и пациент имеет тяжёлую диастолическую дисфункцию (III-ей степени, или рестрикцию). Во всех остальных случаях ориентируются на три других критерия повышенного давления наполнения ЛЖ: 1) (E 2) индексированный объем левого предсердия (ЛП) (>34 мл/м^2); 3) максимальную скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с (отражающую степень повышения давления в лёгочной артерии; рис. П2). Если имеются, по меньшей мере, два критерия, то это означает, что у пациента умеренная диастолическая дисфункция (II-ой степени, или псевдонормализация). При не более чем одном критерии пациента следует отнести к диастолической дисфункции I-ой степени. Следует помнить, что отношение E/A ⩾2 может наблюдаться у здоровых молодых людей (однако показатель e' у них будет в пределах нормы (Приложение Б2, рис. П2).*

Наличие хотя бы одного из критериев, перечисленных в таблице 4 при отсутствии симптомов и/или признаков ХСН, позволяет диагностировать предстадию ХСН.

Для оценки вероятности ХСНсФВ могут быть использованы диагностические шкалы HFA-PEFF или H_2FPEF (приложение Г3) [108, 110-112].

2.4.3. Прицельная рентгенография органов грудной клетки

• Выполнение прицельной рентгенографии органов грудной клетки пациентам с ХСН рекомендуется для выявления альтернативных заболеваний легких, нарушений легочной гемодинамики; кардиомегалии [79, 113].

ЕОК IC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Результаты рентгенологического исследования органов грудной клетки требуют сопоставления с клинической картиной и данными ЭКГ. У пациентов с впервые появившимися симптомами ХСН рентгенологическое исследование грудной клетки может применяться для выявления других причин симптомов ХСН (опухоли легких, интерстициальные болезни легких), выявления кардиомегалии (кардиоторакальный индекс >50%); у пациентов с установленной ХСН — для выявления нарушений легочной гемодинамики (венозная, артериальная легочная гипертензия), выпота в плевральных синусах, отека легких.*

2.4.4. Коронарография

• Коронарография рекомендуется пациентам с ХСН и стенокардией напряжения, не поддающейся лекарственной терапии, наличием симптомных желудочковых аритмий (ЖА) или после остановки сердца с целью установления диагноза ИБС и оценки ее тяжести [114].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

• Коронарография может быть рекомендована пациентам с ХСН и наличием от промежуточной до высокой предтестовой вероятности ИБС и/или наличием ишемии миокарда по данным стресс-тестов у пациентов, которые считаются подходящими кандидатами для коронарной реваскуляризации для решения вопроса о возможной реваскуляризации миокарда [115-117].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 2)

2.4.5. Радионуклидная диагностика

• Проведение однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда рекомендуется пациентам с ХСН и ИБС для оценки ишемии и определения жизнеспособности миокарда [118, 119].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Выполнение сцинтиграфии миокарда с Пирфотех 99mTc (V09BA03 Технеций 99m-пирофосфат) рекомендуется пациентам с ХСНсФВ для идентификации транстиретинового амилоидоза сердца [120-123].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

2.4.6. Эхокардиография чреспищеводная

• Пациентам с ХСН и ФП, которым планируется восстановление синусового ритма, рекомендуется проведение ЭхоКГ чреспищеводной для исключения тромбоза ушка ЛП [124].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Для рутинной диагностики СН чреспищеводную ЭхоКГ не используют; обычно к ней прибегают у пациентов со сложными приобретёнными пороками сердца (особенно с патологией митрального клапана и нарушением функции протезов клапанов), при подозрении на расслоение аорты, инфекционный эндокардит и у некоторых категорий пациентов с врождёнными пороками сердца.*

2.4.7. ЭхоКГ с физической/фармакологической нагрузкой

• Пациентам с ХСНнФВ и ИБС рекомендуется ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой добутамином** с целью диагностики жизнеспособного миокарда при решении вопроса о его реваскуляризации [125-127].

ЕОК IC (УУР В, УДД 2)

• Пациентам с ХСН с подозрением на тяжёлый аортальный стеноз, у которых из-за систолической дисфункции ЛЖ регистрируется низкий транспрессированный градиент давления, рекомендуется проведение ЭхоКГ с фармакологической нагрузкой [128-131].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с симптомной ХСНсФВ и незначительной диастолической дисфункцией ЛЖ или при противоречивых результатах её оценки в покое рекомендуется проведение диастолической транстораколальной стресс-ЭхоКГ с дозированной физической нагрузкой (или диастолического стресс-теста (ДСТ)) для оценки изменения давления наполнения при нагрузке, что позволяет подтвердить или опровергнуть диагноз ХСНсФВ [110, 132-134].

ЕОК IC (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *При проведении ДСТ в качестве физической нагрузки обычно используют велоэргометрию в положении лежа; для оценки динамики давления наполнения при нагрузке используют соотношение E/e′ и скорость трикуспидальной регургитации (показатели, достаточно точно отражающие динамику давления наполнения). Если во время ДСТ допплеровское отношение E/e′ становится выше 14 (в сочетании с или без повышения скорости трикуспидальной регургитации >3,4 м/с), то это соответствует повышению давления наполнения ЛЖ и указывает на наличие у пациента ХСНсФВ* [110].

Диагноз ХСНсФВ не может быть выставлен лишь на основании изолированного повышения скорости трикуспидальной регургитации (т.е. без должного повышения отношения E/e′), поскольку значимый изолированный рост давления в лёгочной артерии может быть связан со скрытой артериальной лёгочной гипертензией [135].

У пациентов с нормальной ФВ, у которых давление наполнения ЛЖ повышено уже в покое (т.е. имеющих диастолическую дисфункцию II-III степени) диагноз ХСНсФВ не вызывает сомнений, однако у таких пациентов стресс-тест может быть выполнен для выявления стресс-индуцированной ишемии миокарда и оценки переносимости нагрузки [132].

2.4.8. Компьютерно-томографическая коронарография

• Выполнение компьютерно-томографической коронарографии рекомендуется пациентам с ХСН с низкой или промежуточной вероятностью ИБС для выявления стенозирующего поражения коронарных артерий [136-138].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Компьютерно-томографическая коронарография наиболее информативный неинвазивный метод оценки проходимости коронарных артерий, отличается высоким пространственным разрешением и высокой скоростью исследования. Метод обладает высокой отрицательной прогностической значимостью, что позволяет исключать диагноз ИБС у пациентов с низким и/или промежуточным риском болезни* [139, 140].

2.4.9. МРТ сердца и магистральных сосудов

Метод МРТ сердца и магистральных сосудов включает в себя различные методики, которые позволяют при одном исследовании даже без введения контрастных препаратов получить детальную информацию о морфологии сердца, внутрисердечной гемодинамике, функции желудочков, скорости и объеме кровотока по крупным сосудам, структуре миокарда. Значительно расширяет возможность метода использование контрастных препаратов. Изображения, полученные сразу после введения контрастного препарата, позволяют оценить первое прохождение препарата через миокард и выявить дефекты перфузии, а также зоны микрососудистой обструкции. На постконтрастных изображениях выявляются участки некроза и/или фиброза, такие изображения позволяют выявить даже небольшие участки накопления контрастного препарата, что делает возможным изучение не только ЛЖ, но и правого, а также изучение миокарда предсердий. Наличие и выраженность фиброзных изменений не только помогает в установлении правильного диагноза, но и определяет прогноз пациентов с некоторыми кардиомиопатиями.

Существуют абсолютные противопоказания к МРТ (МР-несовместимые кардиостимуляторы, ИКД, ресинхронизирующие устройства, металлические устройства на сосудах головного мозга, наличие металла в глазницах), а также ряд относительных противопоказаний (клаустрофобия, некоторые металлические импланты, гипертермия, невозможность сохранять неподвижность во время исследования). Следует помнить, что внутрисосудистые (в т.ч. интракоронарные) стенты, большая часть искусственных клапанов, некоторые виды искусственных водителей ритма не являются противопоказанием к выполнению МРТ. Гадолиний-содержащие контрастные препараты в большинстве случаев хорошо переносятся пациентами, однако их применение у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (с СКФ <30 мл/мин/м^2) возможно только в случае серьезной клинической необходимости. Последние исследования говорят о необходимости ограниченного применения контрастных препаратов с линейным строением молекулы (только как препаратов второй линии) в связи с информацией о возможности депонирования молекул гадолиния в веществе головного мозга. При снижении почечной функции использовать контрастные препараты с линейным строением молекулы запрещено [141-146].

• Выполнение МРТ сердца и магистральных сосудов рекомендуется пациентам, у которых неинформативна ЭхоКГ, для оценки анатомии и функции сердца, систолической и диастолической дисфункции, ФВ ЛЖ [147-152].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *МРТ сердца — золотой стандарт в оценке размеров и объема камер сердца, массы миокарда, сократительной функции. МРТ сердца — точный метод оценки правых отделов сердца, размеров и ФВ ПЖ. МРТ информативна в оценке морфологии и функции сердца у пациентов с кардиомиопатиями (особенно апикальной гипертрофической кардиомиопатией и губчатой кардиомиопатией), сложными врожденными пороками сердца. МРТ — неинвазивная альтернатива ЭхоКГ.*

• Рекомендуется выполнение МРТ сердца с контрастированием пациентам с кардиомегалией и неустановленной причиной СН для дифференциального диагноза между ишемической и неишемической причинами заболевания [141-143, 153-167].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

• Рекомендуется выполнение МРТ сердца с контрастированием пациентам с ХСНсФВ и гипертрофией миокарда ЛЖ для выявления амилоидоза, других инфильтративных заболеваний сердца (болезнь Фабри, гемохроматоз) [167-174].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *МРТ сердца с контрастированием позволяет оценить структуру миокарда по распределению контрастного препарата на основе гадолиния в миокарде. Накопление контрастного препарата происходит в участках миокарда кардиомиоцитами, мембрана которых повреждена. Изображения, полученные сразу после введения контрастного препарата, позволяют оценить первое прохождение препарата через миокард и выявить дефекты перфузии, а также зоны микрососудистой обструкции. На отсроченных изображениях (сделанных через 10-20 мин после введения) выявляются участки некроза и/или фиброза. Такие изображения позволяют выявить даже небольшие участки накопления контрастного препарата (пространственное разрешение до 1 г), что делает возможным изучение не только ЛЖ, но и правого, а также изучение миокарда предсердий. Причина нарушения целостности клеточных мембран определяется по локализации и пространственным характеристикам очагов накопления: трансмуральное и субэндокардиальное контрастирование в зонах, соответствующих бассейнам коронарных артерий, типично для ишемического повреждения, субэпикардиальное, интрамуральное, мелкоочаговое — для неишемического. Выполнение таких специальных программ как Т2-картирование и Т1-картирование (как с контрастным усилением, так и без него), позволяют получить информацию о диффузных изменениях миокарда (накопление амилоида, гликогена, железа, диффузный фиброз), что невозможно сделать с помощью других неинвазивных методов визуализации. Наличие и выраженность фиброзных изменений не только помогает в установлении правильного диагноза, но и определяет прогноз пациентов с некоторыми кардиомиопатиями. Кроме того, контрастная МРТ позволяет не только выявить фиброзные*

изменения миокарда у пациентов СН ишемической и неишемической этиологии, но и оценить их количественно: определить выраженностью рубцовых изменений, их гетерогенность. Оба показателя влияют на достижение клинической эффективности имплантируемого устройства. Локализация рубца должна учитываться при имплантации электрода, т.к. установка электрода в зону рубца снижает возможный эффект СРТ. Дальнейшее исследование клинической эффективности использования контрастной МРТ перед имплантацией ресинхронизирующих устройств, возможно, позволит рекомендовать МРТ сердца с контрастированием пациентам с ухудшением симптомов СН, несмотря на проводимое адекватное лечение, перед решением вопроса об имплантации ресинхронизирующего устройства [179-190].

2.4.10. Катетеризация правых отделов сердца

• Катетеризация правых отделов сердца (чрезвенозная катетеризация сердца) рекомендуется у пациентов с тяжелой ХСН в качестве этапа оценки для трансплантации сердца и/или механической поддержки кровообращения (МПК) [191, 192].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Катетеризация правых отделов сердца (чрезвенозная катетеризация сердца) рекомендуется пациентам, у которых считается, что ХСН вызвана констриктивным перикардитом, рестриктивной кардиомиопатией, врожденным пороком сердца и высоким сердечным выбросом [192].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Рекомендуется проведение катетеризации правых отделов сердца (чрезвенозная катетеризация сердца) пациентам с подозрением на наличие легочной гипертензии по результатам ЭхоКГ для подтверждения диагноза и оценки обратимости легочной гипертензии перед коррекцией клапанного/структурного порока сердца [192].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Катетеризация правых отделов сердца (чрезвенозная катетеризация сердца) может быть рассмотрена у отдельных пациентов с ХСНсФВ для подтверждения диагноза [193-195].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

2.5. Иные диагностические исследования

2.5.1. Нагрузочные тесты

Проведение нагрузочных тестов рекомендуется для оценки функционального статуса, эффективности лечения, принятии решения о трансплантации сердца и назначении кардиореабилитации.

Тест с 6-минутной ходьбой

• В рутинной клинической практике для оценки толерантности к физической нагрузке рекомендуется использовать тест с 6-минутной ходьбой [110, 196] (Приложение Г2).

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 2)

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) позволяет оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог). У пациентов с ХСН снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода.

• КПНТ рекомендуется у пациентов с тяжелой ХСН в качестве этапа оценки для трансплантации сердца и/или МПК [197-199].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• КПНТ рекомендуется у пациентов с ХСН для оптимизации дозирования физических тренировок [197-199].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• КПНТ рекомендуется у пациентов с ХСН для выявления причины необъяснимой одышки и/или непереносимости физических нагрузок [197-199].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

2.5.2. Эндомиокардиальная биопсия

• Эндомиокардиальная биопсия должна быть рассмотрена у пациентов с быстро прогрессирующей ХСН, несмотря на стандартную терапию, когда существует вероятность специфического поражения сердца, которое может быть подтверждено только гистологическими результатами, для последующего назначения специфической терапии [200, 201].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1. Консервативное лечение

3.1.1. Основные задачи лечения пациентов с ХСН:

— уменьшение симптомов ХСН (одышка, отеки и т.п.),
— улучшение качества жизни,
— снижение количества госпитализаций,
— улучшение прогноза.

Снижение смертности и числа госпитализаций является главным критерием эффективности терапевтических мероприятий. Как правило, это сопровождается реверсией ремоделирования ЛЖ и снижением концентраций натрийуретических пептидов.

Для любого пациента также чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение позволяло ему добиться устранения симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало его функциональные возможности, что, однако, не всегда сопровождается улучшением прогноза у пациентов с ХСН. Тем не менее, отличительной чертой современной эффективной фармакотерапии является достижение всех обозначенных задач лечения.

Таблица 5

Дозы иАПФ для лечения пациентов с ХСНнФВ [202, 215-221]

ИАПФ	Начальная доза	Максимальная доза
Каптоприл**	6,25 мг 3 раза/сут.	50 мг 3 раза/сут.
Эналаприл**	2,5 мг 1-2 раза/сут.!	10-20 мг 2 раза/сут.
Лизиноприл**	2,5-5 мг 1 раз/сут.	20 мг 1 раз/сут.
Рамиприл**	1,25 мг 1 раз/сут.	По 5 мг 2 раза/сут., либо 10 мг 1 раз/сут.
Периндоприл**	2,5 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Хинаприл	5 мг 1-2 раза/сут.	20 мг 2 раза/сут.
Спираприл	3 мг 1 раз/сут.	6 мг 1 раз/сут.
Фозиноприл	5 мг 1-2 раза/сут.	10-40 мг в сут.

Примечание: ! — применение #эналаприла** в начальной дозе 2,5 мг 2 раза/сут. не соответствует режиму дозирования, указанному в инструкции по применению лекарственного препарата, однако клиническая эффективность и безопасность данного режима были показаны в РКИ SOLVD с 12-летним периодом наблюдения пациентов, в связи с чем данный режим дозирования рекомендован к применению [202].

Сокращение: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (син. ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) ингибиторы, ингибиторы АПФ, АТХ С09АА Ингибиторы АПФ).

3.1.2. Терапия, рекомендованная пациентам с симптомной СН со сниженной ФВ ЛЖ

• Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)/валсартан+сакубитрил**, бета-адреноблокаторы (β-АБ), антагонисты альдостерона, дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) рекомендуются в составе комбинированной четырехкомпонентной терапии для лечения всем пациентам с симптомной ХСНнФВ (⩽40%) для снижения госпитализации из-за ХСН и смерти [202-213].

ЕОК нет (УУР А, УДД 2)

3.1.2.1. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в комбинации с прочими препаратами (валсартан+сакубитрил**)

• Валсартан+сакубитрил** рекомендуется всем пациентам с симптомной ХСНнФВ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [203, 214].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

• Инициация терапии валсартаном+сакубитрилом** вместо иАПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) рекомендуется у пациентов с ХСНнФВ, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, после стабилизации параметров гемодинамики для дальнейшего снижения риска госпитализаций из-за ХСН и смерти [203].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Рекомендуется стартовая доза при стабильной ХСН валсартана+сакубитрила** 49/51 мг 2 раза/сут., целевая доза — 97/103 мг 2 раза/сут. У пациентов, не получавших ранее терапию иАПФ или АРА, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию валсартаном+сакубитрилом** следует в дозе 25,7/24,3 мг 2 раза/сут. с медленным повышением дозы* [214].

*При инициации терапии во время декомпенсации ХСН после стабилизации гемодинамики начальная доза валсартана+сакубитрила** — 24/26 мг 2 раза/сут.* [203].

*Перевод на валсартан+сакубитрил** осуществляется не ранее чем через 36 ч после приема последней дозы иАПФ.*

Практические аспекты применения валсартана/сакубитрила** у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-2.

3.1.2.2. ИАПФ

• иАПФ рекомендуются всем пациентам с симптомной ХСНнФВ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за СН и смерти [202, 215-217].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• иАПФ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ и ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов ХСН [218].

ЕОК IA (УРР А, УДД 2)

• иАПФ рекомендуются пациентам с бессимптомной систолической дисфункцией ЛЖ без перенесенного ИМ в анамнезе для профилактики развития симптомов ХСН [219].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ у пациентов с/без анамнеза ИМ относится к предстадии СН, а назначение иАПФ рассматривается как стратегия профилактики развития симптомов ХСН.*

*Для лечения ХСН применяются следующие иАПФ: каптоприл**, хинаприл, лизиноприл**, периндоприл**, рамиприл**, спираприл, фозиноприл, эналаприл** и другие (табл. 5).*

Практические аспекты применения иАПФ у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-3.

Таблица 6

Дозы β-АБ, рекомендованных для лечения пациентов с ХСНнФВ

Бета-адреноблокатор	Начальная доза	Целевая доза
Бисопролол**	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.
Карведилол**	3,125 мг 2 раза/сут.	25-50 мг 2 раза/сут.
Метопролол**, таблетки с пролонгированным высвобождением/ пролонгированного действия	12,5-25 мг 1 раз/сут.	200 мг 1 раз/сут.
Небиволол	1,25 мг 1 раз/сут.	10 мг 1 раз/сут.

Таблица 7

Дозы антагонистов альдостерона для лечения пациентов с ХСНнФВ

Препарат	Начальная доза	Целевая доза	Максимальная доза
Спиронолактон**	25 мг 1 раз/сут.	25-50 мг 1 раз/сут.	200 мг в сут.
Эплеренон	25 мг 1 раз/сут.	50 мг 1 раз/сут.	50 мг в сут.

3.1.2.3. Бета-адреноблокаторы

• β-АБ рекомендуются всем пациентам со стабильной симптомной ХСНнФВ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [210-212, 222].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Терапия β-АБ должна начинаться как можно раньше у пациентов с ХСНнФВ. β-АБ также обладают антиишемическим эффектом, более эффективны в снижении риска внезапной сердечной смерти (ВСС), и их применение приводит к быстрому снижению смертности пациентов с ХСН по любой причине.*

• β-АБ рекомендуются пациентам после перенесенного ИМ и с наличием систолической дисфункции ЛЖ для снижения риска смерти и профилактики развития симптомов СН [223].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

• У пациентов с декомпенсацией ХСН, если β-АБ уже были назначены до возникновения симптомов декомпенсации, рекомендуется продолжение терапии, при необходимости — в уменьшенной дозе для улучшения прогноза [211].

ЕОК IIaA (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β-АБ, с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния* [211, 224].

Рекомендованные при ХСН β-АБ и их дозировки представлены в таблице 6.

Практические аспекты применения β-АБ у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-4.

3.1.2.4. Антагонисты альдостерона

• Антагонисты альдостерона рекомендуются всем пациентам с симптомной ХСНнФВ при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [213, 225].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *При применении антагонистов альдостерона в комбинации с иАПФ/АРА и β-АБ наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии ⩾6,0 ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, нежели чем в проведенных исследованиях* [226].

Антагонисты альдостерона должны назначаться как во время стационарного лечения, так и амбулаторно, если не были назначены ранее, начальные и целевые дозы представлены в таблице 7.

Практические аспекты применения антагонистов альдостерона у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-5.

3.1.2.5. Дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа)

• Дапаглифлозин**/эмпаглифлозин** рекомендуются всем пациентам с симптомной ХСНнФВ вне зависимости от наличия или отсутствия СД и при отсутствии противопоказаний для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [207-209].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Для лечения пациентов с ХСНнФВ препараты дапаглифлозин** и эмпаглифлозин** применяются в фиксированных дозировках — 10 мг/сут.*

Практические аспекты применения ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-6.

3.1.2.6. Диуретики

В отличие от остальных средств терапии эффект диуретиков на заболеваемость и смертность пациентов с ХСН в длительных исследованиях не изучался. Тем не менее, применение мочегонных препаратов устраняет симптомы, связанные с задержкой жидкости (периферические отеки, одышку, застой в легких), что обосновывает их использование у пациентов с ХСН независимо от ФВ ЛЖ [227-232].

Таблица 8

Дозы диуретиков, наиболее часто используемых в лечении пациентов с ХСН

Диуретик	Начальная доза	Суточная доза
"Петлевые" диуретики		
Фуросемид**	20-40 мг	40-240 мг
Торасемид	5-10 мг	10-20 мг
Тиазиды		
Гидрохлоротиазид**	12,5-25 мг	12,5-100 мг
Ингибитор карбоангидразы		
Ацетазоламид**	250 мг	750 мг
Калийсберегающие диуретики		
Спиронолактон**	75 мг	100-300 мг

• Диуретики рекомендуются для улучшения симптомов ХСН у пациентов с признаками задержки жидкости [227].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

• Назначение диуретиков рекомендуется для снижения риска госпитализации из-за ХСН у пациентов с симптомами задержки жидкости [227].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Диуретики вызывают быстрый регресс симптомов ХСН в отличие от других средств терапии ХСН.*

*Оптимальной дозой диуретика считается та наименьшая доза, которая обеспечивает поддержание пациента в состоянии эуволемии, т.е. когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела. У пациентов с ХСН диуретики должны применяться в комбинации с β-АБ, иАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, антагонистами альдостерона (при отсутствии противопоказаний к данным группам препаратов).*

Диуретики, рекомендуемые для лечения ХСН, представлены в таблице 8.

Комментарии. *Дозы диуретиков могут быть увеличены до максимальных значений согласно инструкциям к препаратам.*

Практические аспекты применения диуретиков у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-7.

3.1.2.7. АРА

• Применение АРА рекомендуется пациентам с ХСНнФВ только в случае непереносимости валсартана+сакубитрила**/иАПФ для снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [204, 205, 233-235].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

АРА, рекомендуемые для применения у пациентов с ХСН, представлены в таблице 9.

Практические аспекты применения АРА у пациентов с ХСНнФВ изложены в Приложении А3-8.

Таблица 9

Дозы АРА, рекомендованных для лечения пациентов с ХСНнФВ

Препарат	Начальная доза	Целевая доза
Кандесартан	4 мг 1 раз/сут.	32 мг 1 раз/сут.
Валсартан	40 мг 2 раза/сут.	160 мг 2 раза/сут.
Лозартан**	12,5 мг 1 раз/сут.	150 мг 1 раз/сут.

3.1.2.8. Ингибиторы I_f-каналов (другие препараты для лечения заболеваний сердца)

• Применение ивабрадина** рекомендуется пациентам с симптомной ХСНнФВ при синусовом ритме и ЧСС ⩾70 в 1 мин, получающим оптимальную медикаментозную терапию (ОМТ), включающую рекомендованные (или максимально переносимые) дозы β-АБ, для снижения госпитализаций и смертности по причине ХСН [236-239].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Механизм действия ивабрадина** заключается в снижении ЧСС за счет селективного ингибирования ионного тока в I_f-каналах синусового узла без какого-либо влияния на инотропную функцию сердца. Препарат действует только у пациентов с синусовым ритмом. Показано, что у пациентов с синусовым ритмом, ФВ ЛЖ ⩽35%, симптомами ХСН II-IV ФК и ЧСС ⩾70 в 1 мин, несмотря на терапию рекомендованными (или максимально переносимыми) дозами препаратов ОМТ, присоединение к лечению ивабрадина** снижает суммарный показатель количества госпитализаций и смертности из-за ХСН. Кроме этого, в случае непереносимости β-АБ, у этой же категории пациентов применение ивабрадина** в дополнение к стандартной терапии уменьшает риск госпитализаций по причине ХСН* [237].

• Применение ивабрадина** рекомендуется для снижения риска госпитализаций из-за ХСН и смертности по сердечно-сосудистой причине пациентам с симптомной ХСНнФВ при синусовом ритме и ЧСС ⩾70 в 1 мин, получающим ОМТ, которые неспособны переносить или имеют противопоказания к назначению β-АБ [238].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Рекомендуемая начальная доза ивабрадина** составляет 5 мг 2 раза/сут., с последующим увеличением через 2 нед. до 7,5 мг 2 раза/сут. У пожилых пациентов возможна коррекция дозы ивабрадина** в сторону ее уменьшения* [237-239].

3.1.2.9. Сердечные гликозиды

Применение сердечных гликозидов у пациентов с ХСН ограничено. Из существующих препаратов рекомендован дигоксин**, эффективность и безопасность других сердечных гликозидов при ХСН изучена недостаточно. Назначение дигоксина** па-

циентам с ХСН не улучшает их прогноз, тем не менее, снижает количество госпитализаций из-за ХСН, выраженность симптомов ХСН и улучшает качество жизни [240-246].

Применение дигоксина** в ряде случаев может только дополнять терапию β-АБ, иАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, антагонистами альдостерона, дапаглифлозином**/эмпаглифлозином** и диуретиками.

• Рекомендуется рассмотреть возможность назначения дигоксина** пациентам с ХСН II-IV ФК, сниженной ФВ ЛЖ (⩽40%), с синусовым ритмом и сохраняющимися симптомами СН, несмотря на терапию иАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, β-АБ, антагонистами альдостерона, дапаглифлозином**/эмпаглифлозином** для снижения риска госпитализаций из-за ХСН и по любой причине [240, 243, 246].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Необходимо взвешенно подходить к назначению дигоксина** и предпочтительно применять его при наличии у пациента тяжелой СН III-IV ФК, низкой ФВ ЛЖ (<25%) в сочетании с наклонностью к гипотонии. Оптимальной дозой дигоксина** для лечения пациентов с ХСН считается 0,125-0,25 мг/сут. При длительном лечении необходимо ориентироваться на концентрацию дигоксина** в крови, которая должна находиться в безопасных пределах* [243, 244].

*Оптимальной концентрацией у пациентов с ХСН является интервал от 0,8 нг/мл до 1,1 нг/мл (<1,2 нг/мл). Доза дигоксина** должна быть уменьшена (контроль концентрации) при снижении СКФ, у пожилых пациентов и женщин* [245].

Из-за вероятности развития ЖА и нарушения атриовентрикулярной проводимости необходим контроль электролитов крови, функции почек, ЭКГ.

Принципы применения дигоксина** для контроля ЧСС у пациентов с симптомами ХСН и наличием тахисистолической формы ФП изложены в разделе 3.1.6.

3.1.3. Терапия, не рекомендованная (не доказан положительный эффект) пациентам с симптомной СН и сниженной ФВ ЛЖ

3.1.3.1. Оральные антикоагулянты

• Назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) (антагонистов витамина К, прямых ингибиторов тромбина, прямых ингибиторов фактора Ха) пациентам с ХСН и синусовым ритмом, если нет других показаний, не рекомендуется в связи с отсутствием их влияния на смертность [247-249].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

3.1.3.2. Ренина секреции ингибиторы (синонимы: прямые ингибиторы ренина, ингибиторы ренина)

• Прямые ингибиторы ренина (как дополнительное средство терапии к ОМТ ХСН) не рекомендуются для лечения ни одной из групп пациентов с ХСН [250, 251].

ЕОК III B (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Результаты исследований (ASTRONAUT — пациенты после декомпенсации ХСН, высокого риска; ALTITUDE — пациенты с СД, остановлено досрочно) свидетельствуют об отсутствии дополнительного положительного влияния прямых ингибиторов ренина на прогноз и госпитализации пациентов ХСН, а также об увеличении риска развития гипотонии, гиперкалиемии и нарушения функции почек, особенно у пациентов с СД* [250, 251].

3.1.3.3. Обезболивание при ХСН

Пациенты с ХСН не нуждаются в специфическом обезболивании.

3.1.4. Терапия, применение которой может быть опасно, и не рекомендовано для пациентов с ХСН II-IV функционального класса и сниженной ФВ ЛЖ

• Тиазолидиндионы не рекомендуются пациентам с ХСН, т.к. они вызывают задержку жидкости, в связи с чем повышают риск развития декомпенсации [252-254].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

• Большинство блокаторов "медленных" кальциевых каналов (синонимы: антагонисты кальция, блокаторы кальциевых каналов) (дилтиазем, верапамил**, коротко действующие дигидропиридины) не рекомендуются к применению при ХСН из-за наличия отрицательного инотропного действия, что способствует развитию декомпенсации у пациентов с ХСН [255].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Исключение составляют фелодипин и амлодипин**, которые не влияют на прогноз пациентов с ХСН (исследования PRAISE I и II; V-HeFT III)* [256-258].

• Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) или ингибиторов циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2) (другие НПВП и противоревматические препараты) не рекомендуется при ХСН, т.к. НПВП и ингибиторы ЦОГ-2 провоцируют задержку натрия и жидкости, что повышает риск развития декомпенсации у пациентов с ХСН [259].

ЕОК IIIB (УУР C, УДД 4)

• Антиаритмические препараты (ААП) I класса (антиаритмические препараты, класс Ia, антиаритмические препараты, класс Ib, антиаритмические препараты, класс Ic) не рекомендуются пациентам с ХСН, т.к. повышают риск ВСС у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ [260, 261].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 2)

3.1.5. Особенности лечения пациентов с ХСН и желудочковыми нарушениями ритма сердца

• Пациентам с ХСН рекомендуется коррекция факторов, провоцирующих или ухудшающих тече-

ние ЖА (коррекция нарушений электролитов, отмена лекарств, провоцирующих ЖА) с целью лечения и профилактики аритмий [213, 262-264].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с ХСН и ухудшением течения ЖА рекомендуется проведение коронарной реваскуляризации (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, стентирование коронарной артерии, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) для улучшения прогноза заболевания [117, 265-267].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

• Пациентам с ХСНнФВ и желудочковыми нарушениями ритма рекомендуется оптимизация доз иАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, β-АБ, антагонистов альдостерона с целью снижения риска ВСС [212-214, 225, 268, 269].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *В случае если пациент находится на терапии иАПФ или АРА наличие желудочковых нарушений ритма сердца является дополнительным поводом перевода на валсартан+сакубитрил**, т.к. по данным исследования PARADIGM HF на фоне приема валсартана+сакубитрила** в сравнении с эналаприлом снижался риск ВСС* [264].

• Пациентам с ХСНнФВ, ФВ ЛЖ ⩽35%, находящимся на ОМТ, рекомендована имплантация ИКД*** или СРТ-Д (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный***) с целью профилактики ВСС [270-276].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Рутинное назначение ААП I и III классов не рекомендуется пациентам с ХСН и бессимптомными желудочковыми аритмиями по соображениям безопасности (декомпенсация ХСН, проаритмогенный эффект или смерть) [277, 278].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ХСН и СРТ частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) (>5-10% от общего количества комплексов QRS за сутки) требует назначения антиаритмического лечения или проведения катетерной абляции, т.к. ее наличие может приводить к уменьшению процента бивентрикулярной стимуляции <92% и, таким образом, снижать эффективность СРТ* [279].

• Пациентам с ХСН рекомендовано назначение амиодарона** в дополнение к терапии β-АБ для лечения повторных симптомных устойчивых мономорфных желудочковых тахикардий (ЖТ) [280].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Однако следует учитывать, что такая терапия не снижает частоту возникновения ВСС или смертность пациентов.*

• Пациентам с ХСН ишемической этиологии и повторными симптомными устойчивыми эпизодами мономорфной ЖТ или разрядами ИКД***, нанесимыми по поводу мономорфной ЖТ, несмотря на проводимую терапию амиодароном** рекомендовано выполнение катетерной аблации (радиочастотной аблации аритмогенных зон, криоаблации аритмогенных зон) [281].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с необъяснимым снижением ФВ ЛЖ, симптомами ХСН, отсутствием структурного поражения сердца по данным МРТ сердца и частой, преимущественно мономорфной ЖЭС рекомендована катетерная аблация (радиочастотная аблация аритмогенных зон, криоаблация аритмогенных зон) с целью восстановления функции ЛЖ [282-288].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Частой ЖЭС считается бремя ЖЭС >10% по данным суточного (холтеровского) мониторирования ЭКГ. Частая ЖЭС у пациентов с отсутствием структурной патологии сердца по данным МРТ сердца может быть причиной развития кардиомиопатии, проявляющейся снижением ФВ ЛЖ и симптомам ХСН (т.н. кардиомиопатии, индуцированной ЖЭС)* [282, 283].

• Пациентам с ХСН и дисфункцией ЛЖ, развившейся вследствие частой и преимущественно мономорфной ЖЭС, рекомендована медикаментозная антиаритмическая терапия, в тех случаях, когда катетерная аблация не желательная, имеет высокий риск или оказалась неэффективной, с целью восстановления функции ЛЖ [289, 290].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с неишемической систолической дисфункцией ЛЖ для оценки риска развития желудочковых нарушений ритма сердца, уточнения их этиологии, а также оценки риска развития ВСС рекомендовано выполнение МРТ сердца с оценкой позднего контрастирования гадолиний содержащим препаратом [291-293].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 2)

• Пациентам с неишемической систолической дисфункцией ЛЖ и синкопальными состояниями рекомендовано проведение электрофизиологического исследования сердца (внутрисердечное электрофизиологическое исследование), в тех случаях, когда стандартное обследование не позволило определить причину синкоп [294, 295].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

• Применение ААП IA и IC классов не рекомендуется у пациентов с систолической ХСН для лечения и профилактики желудочковых нарушений ритма сердца [260, 278, 296].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

• Пациентам с ХСН вследствие ИБС и повторными эпизодами симптомных устойчивых ЖТ, несмотря на продолжающуюся терапию β-АБ, антагонистами альдостерона и иАПФ/АРА/валсартаном+сакубитрилом**, а также в случаях электрического

шторма при неэффективности или непереносимости амиодарона** с целью подавления ЖА рекомендована катетерная аблация (радиочастотная аблация аритмогенных зон, криоаблация аритмогенных зон) [276, 280, 297, 298].

ЕОК IB (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Следует учитывать количество ЖА, тип купирования (сверхчастная стимуляция или эндокардиальная дефибрилляция), потенциальные побочные эффекты от приема амиодарона** и желание пациента.*

• При рефрактерности аритмии к медикаментозной терапии у отдельных пациентов с ХСН неишемической этиологии может быть рекомендована катетерная аблация (радиочастотная аблация аритмогенных зон, криоаблация аритмогенных зон) с целью получения контроля над ЖТ или предотвращения повторных разрядов ИКД [299-303].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 3)

• Пациентам с ишемической этиологией СН и ФВ ЛЖ ⩾40% для лечения гемодинамически хорошо переносимых устойчивых мономорфных ЖТ рекомендована катетерная аблация (радиочастотная аблация аритмогенных зон, криоаблация аритмогенных зон) с достижением установленных критериев эффективности выполнения процедуры в центре с большим опытом как альтернатива имплантации ИКД*** [304, 305].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 3)

• Катетерная аблация (радиочастотная аблация аритмогенных зон, криоаблация аритмогенных зон) в специализированных центрах рекомендована пациентам с неишемической кардиомиопатией и рецидивирующими симптомными устойчивыми мономорфными ЖТ или разрядами ИКД*** по поводу мономорфных устойчивых ЖТ в тех случаях, когда антиаритмическая терапия неэффективна, противопоказана или непереносима [299, 306-308].

ЕОК IIaC (УУР А, УДД 3)

3.1.6. Особенности лечения пациентов с ХСН и ФП

3.1.6.1. Общие положения для пациентов с ФП и ХСН

• Вне зависимости от ФВ ЛЖ всем пациентам ХСН и ФП, особенно в случае впервые зарегистрированного эпизода ФП или пароксизмальной форме ФП, рекомендуется:

— выявить потенциально корректируемые причины (гипо- или гипертиреоидизм, электролитные нарушения, неконтролируемая АГ, пороки митрального клапана) и провоцирующие факторы (хирургическое вмешательство, инфекция дыхательных путей, обострение астмы/ХОБЛ, острая ишемия миокарда, злоупотребление алкоголем), определяющие основную тактику ведения пациента;

— оценить риск инсульта и необходимость назначения антикоагулянтной терапии;

— оценить частоту сокращений желудочков (ЧСЖ) и необходимость их контроля;

— оценить симптомы ФП и ХСН [309-313].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• Для установления риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у пациентов с ФП рекомендовано использовать шкалу CHA_2DS_2-VASc [314-316].

ЕОК IA, (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *Необходимость профилактики инсульта и артериальных ТЭО при неклапанной ФП определяется суммой баллов по шкале CHA_2DS_2-VASc.*

• Долгосрочная терапия ОАК для профилактики ТЭО рекомендуется всем пациентам с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формой ФП и СН, имеющим по шкале CHA_2DS_2-VASc 2 и более баллов для мужчин и 3 и более баллов для женщин [317-320].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• Долгосрочная терапия ОАК для профилактики ТЭО рекомендуется всем пациентам с пароксизмальной или персистирующей/постоянной формой ФП и СН, имеющим по шкале CHA_2DS_2-VASc 1 и более баллов для мужчин и 2 и более баллов для женщин [321, 322].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Лечение должно быть подобрано индивидуально с учетом клинической пользы и предпочтений пациента.*

• Пациентам с ХСН и ФП при выборе между прямыми и непрямыми (антагонисты витамина К) ОАК рекомендовано назначение прямых ОАК, в связи с меньшим риском развития инсульта, геморрагических интракраниальных осложнений и смерти, за исключением пациентов с умеренным или тяжелым митральным стенозом или механическим протезом митрального клапана, которым рекомендовано применение непрямых ОАК [318, 319, 323-325].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

3.1.6.2. Профилактика ФП у пациентов с ХСН

• Пациентам с ХСН рекомендована терапия иАПФ/валсартаном+сакубитрилом**/АРА, β-АБ, антагонистами альдостерона, дапаглифлозином**/эмпаглифлозином** в т.ч. для снижения частоты возникновения ФП [126, 233, 326-329].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Амиодарон** рекомендован пациентам с ХСН и ФП для фармакологической кардиоверсии [330-333].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

• Применение амиодарона** рекомендовано у пациентов с пароксизмальной формой ФП в случае неэффективности терапии β-АБ для контроля симптомов [330-333].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

3.1.6.3. Рекомендации по начальному лечению пациентов с ХСН и ФП с высокой ЧСЖ в острой или хронической ситуации

• Экстренная электрическая кардиоверсия рекомендуется всем пациентам с ХСН, если ФП привела к гемодинамической нестабильности, для улучшения клинического состояния пациента [334, 335].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Под гемодинамической нестабильностью следует понимать значимое снижение артериального давления (АД), сопровождающееся пресинкопальным/синкопальным состоянием, ОДСН.*

• Внутривенное болюсное введение амиодарона** — рекомендуется пациентам с ОСН в дополнение к лечению ОСН для уменьшения ЧСЖ [336, 337].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Оптимальной ЧСЖ на фоне ФП является ЧСЖ от 80 до 100 уд./мин в покое, однако в некоторых случаях может быть приемлема ЧСЖ до 110 уд./мин* [334, 335, 338, 339].

• Для пациентов с ХСН I-III ФК, находящихся в состоянии эуволемии, пероральное назначение β-АБ рекомендуется в качестве первой линии терапии для контроля ЧСЖ [340].

ЕОК IIa (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ХСН и ФП β-АБ не улучшают прогноз по сравнению с другими препаратами, контролирующими ЧСЖ* [262].

• Для пациентов с ХСН рекомендуется применение дигоксина** в тех случаях, когда ЧСЖ остается высокой несмотря на применение β-АБ или при невозможности назначения β-АБ для контроля ЧСЖ [341, 342].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Оптимальная ЧСЖ у пациентов с ФП и ХСН не известна. Исходной тактикой является тактика снижения ЧСС <110-100 уд./мин и более строгое снижение (<80 уд./мин в покое) при сохраняющихся симптомах, связанных с высокой ЧСС. Дигоксин** обладает узким терапевтическим окном. Целевая концентрация дигоксина** в сыворотке крови не должна превышать 1,2 нг/мл.*

• Катетерная аблация атриовентрикулярного узла (создание искусственной атриовентрикулярной блокады с последующей имплантацией электрокардиостимулятора) с одновременной имплантацией электрокардиостимулятора*** или сердечного ресинхронизирующего устройства (кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый трехкамерный***, электрокардиостимулятор имплантируемый трехкамерный (бивентрикулярный)***) или стимуляция проводящей системы может быть рекомендована в отдельных случаях для контроля ЧСС и улучшения симптомов у пациентов, которым невозможно достигнуть контроля ритма с помощью катетерной аблации ФП, или пациентам, не отвечающим на интенсивную фармакологическую терапию контроля ЧСС [343-346].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Необходимо принимать во внимание, что эти пациенты становятся зависимыми от кардиостимулятора.*

• Катетерная аблация атриовентрикулярного узла (создание искусственной атриовентрикулярной блокады с последующей имплантацией электрокардиостимулятора) рекомендуется пациентам с ФП и проводимой СРТ при недостаточном (<90-95%) проценте бивентрикулярной стимуляции с целью достижения контроля ЧСС и уменьшения симптомов [279, 347-351].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

3.1.6.4. Рекомендации по контролю ритма у пациентов с ФП, симптомной ХСН, систолической дисфункцией ЛЖ при отсутствии острой декомпенсации

• Электрическая кардиоверсия или медикаментозная кардиоверсия амиодароном** в случае выбора тактики контроля ритма может быть рекомендована у пациентов с сохраняющимися симптомами ХСН, несмотря на ОМТ и адекватный контроль ЧСЖ, для улучшения симптомов/клинического статуса пациента [331, 352].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• Изоляция устьев легочных вен (радиочастотная аблация аритмогенных зон, криоаблация аритмогенных зон, изоляция аритмогенных зон торакоскопическая) рекомендована пациентам с ХСН и пароксизмальной и персистирующей формами ФП в тех случаях, когда пароксизмы вызывают гемодинамическую нестабильность, ухудшение течения ХСН или неприятные симптомы, несмотря на применение рекомендованной медикаментозной терапии для улучшения клинической симптоматики [353-355].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Аблация устьев легочных вен с меньшей вероятностью будет успешной у пациентов с длительной ФП и значительной дилатацией правого или ЛП.*

• Амиодарон** может быть рекомендован пациентам с ХСН и ФП в случае выбора тактики контроля ритма до (и после) успешной электрической кардиоверсии для поддержания синусового ритма и уменьшения клинической симптоматики [330-333].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Следует учитывать, что по данным AF-CHF тактика контроля ритма при помощи амиодарона** не показала своих преимуществ перед тактикой контроля ЧСС. Рекомендуется начинать терапию β-АБ с добавлением или без добавления дигоксина** и при неэффективности рассмотреть вопрос о контроле ритма при помощи амиодарона** или катетерной аблации. В случае тяжело протекающих*

*пароксизмов и нежелании пациента оставаться с ФП возможно начало терапии с амиодарона**. Следует учитывать побочные эффекты, связанные с применением амиодарона**, а также то, что препарат может негативно влиять на пациентов с ФВ ЛЖ <35% и ФК III-IV* [278, 356].

• ААП I класса не рекомендуются пациентам с ХСН, т.к. они повышают риск смерти [260, 277, 278].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

3.1.7. Лечение пациентов с ХСН и сочетанной патологией

Наличие у пациента с ХСН сочетанной патологии может влиять на особенности его ведения. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, наличие у пациента с ХСН поражения других органов может являться значимым неблагоприятным прогностическим фактором. Во-вторых, требующаяся при этом лекарственная терапия может неблагоприятно влиять либо на течение ХСН, либо на сопутствующие заболевания. Наконец, при сочетанном приеме нескольких групп лекарственных препаратов могут выявляться серьезные лекарственные взаимодействия между этими медикаментами. Серьезным аргументом является также то, что очень часто в РКИ специально не изучалось сочетание ХСН и заболеваний других органов и систем. Это привело к недостатку доказательной базы по ведению таких пациентов, и очень часто алгоритмы лечения были основаны лишь на мнении экспертов по данной проблеме. Следует отметить, что для ведения таких групп пациентов применяются все общие подходы к диагностике и лечению, за исключением особых ситуаций, описанных ниже.

АГ

АГ является одним из основных этиологических факторов ХСН. Доказано, что антигипертензивная терапия значимо улучшает исходы и симптоматику ХСН.

• ИАПФ (при непереносимости — АРА) или валсартан+сакубитрил**, β-АБ или антагонисты альдостерона (или комбинация) рекомендуются для снижения уровня АД ввиду их доказанной эффективности у пациентов с ХСНнФВ (снижение риска смерти и госпитализаций из-за ХСН) [202, 210, 213-217, 219, 357].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Данная терапия также безопасна у пациентов с ХСНсФВ и ХСНунФВ.*

• Тиазидные или петлевые диуретики рекомендуются для усиления антигипертензивной терапии при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, β-АБ и антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН и АГ [358-360].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Назначение амлодипина** может быть рекомендовано у пациентов с ХСН и АГ для усиления антигипертензивной терапии при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, β-АБ, антагонистов альдостерона и диуретиков [256, 258].

ЕОК IIbA (УУР А, УДД 2)

• Назначение фелодипина может быть рекомендовано у пациентов с ХСН и АГ для усиления антигипертензивной терапии при недостаточной антигипертензивной эффективности применения комбинации иАПФ/валсартана+сакубитрила**/АРА, β-АБ, антагонистов альдостерона и диуретиков [256].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Амлодипин** и фелодипин не влияют на прогноз пациентов с СН и являются эффективными препаратами для лечения АГ.*

• Назначение дилтиазема и верапамила** не рекомендуется пациентам с ХСНнФВ из-за их отрицательного инотропного действия и риска ухудшения ХСН [255].

ЕОК IIIC (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Клинические исследования верапамила** при СН практически отсутствуют в связи с его известным отрицательным инотропным действием и предупреждением производителей* [255].

• Моксонидин** не рекомендуется пациентам с ХСНнФВ вследствие увеличения риска смерти [361].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

• Назначение альфа-адреноблокаторов не рекомендуется для снижения уровня АД пациентам с ХСНнФВ и АГ из-за возможной нейрогормональной активации, задержки жидкости и ухудшения клинической симптоматики [362-364].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

Дислипидемии

• Начало гиполипидемической терапии ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы пациентам с ХСН II-IV ФК не рекомендуется, т.к. не влияет на прогноз, если у пациентов нет других показаний к назначению этих препаратов [365, 366].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *По результатам крупных РКИ у пациентов с ХСН применение ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы не ведёт к улучшению прогноза. В то же время такая терапия безопасна и ее продолжение может быть рассмотрено у пациентов, которые ее уже получают.*

Стенокардия напряжения

• β-АБ рекомендуются в качестве препаратов 1-й линии антиангинальных препаратов у пациентов с ХСНнФВ и стенокардией напряжения в связи с их способностью не только уменьшать симптомы стенокардии, но и снижать риск госпитализаций из-за ХСН и риск смерти [210, 212, 357, 367].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

• При недостаточной эффективности β-АБ (при достижении максимальной дозировки) или их непереносимости у пациентов ХСНнФВ с синусовым ритмом (ЧСС ⩾70/мин) к терапии рекомендуется добавить ивабрадин** с антиангинальной целью, как рекомендованное средство лечения СН [236, 239, 368].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Триметазидин рекомендуется назначать пациентам с ХСНнФВ при сохранении приступов стенокардии, несмотря на терапию β-АБ и/или ивабрадином**, как эффективное средство, безопасное при СН [369-371].

ЕОК IIaA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Имеются данные о наличии у триметазидина дополнительного благоприятного эффекта в виде улучшения функции ЛЖ и толерантности к физическим нагрузкам у пациентов с ХСНнФВ и ИБС, находящихся на терапии β-АБ.*

• Ранолазин может быть рекомендован пациентам с ХСНнФВ при сохранении приступов стенокардии, несмотря на терапию β-АБ и/или ивабрадином**, как альтернатива триметазидину [372].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Ранолазин является эффективным средством для лечения стенокардии, однако его безопасность при СН неизвестна.*

• Оральные или накожные органические нитраты могут быть рекомендованы пациентам с ХСНнФВ при сохранении приступов стенокардии, несмотря на терапию β-АБ и/или ивабрадином** [373-376].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Органические нитраты являются эффективными антиангинальными средствами безопасными при ХСН.*

• Никорандил может быть рекомендован пациентам с ХСНнФВ при сохранении приступов стенокардии, несмотря на терапию β-АБ и/или ивабрадином**, как альтернатива органическим нитратам [377].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Никорандил является эффективным средством для лечения стенокардии, однако его безопасность при ХСН неизвестна.*

• Амлодипин** или фелодипин могут быть рекомендованы пациентам с ХСНнФВ при сохранении приступов стенокардии, несмотря на терапию β-АБ и/или ивабрадином**, как эффективные антиангинальные средства, безопасные при ХСН [256, 258].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 2)

• Назначение дилтиазема и верапамила** не рекомендуется у пациентов с ХСНнФВ из-за отрицательного инотропного действия и риска ухудшения ХСН [255].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 4)

• Пациентам с ХСНнФВ рекомендуется рассмотреть возможность коронарной реваскуляризации (стентирование коронарной артерии, коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) для облегчения симптомов стенокардии напряжения (или эквивалента) с анатомией коронарных артерий, подходящей для реваскуляризации, несмотря на ОМТ, включающую антиангинальные препараты [378].

ЕОК IIaA (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ХСНнФВ и ИБС рекомендуется рассмотреть возможность реваскуляризации миокарда (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, стентирование коронарной артерии, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) после тщательной оценки индивидуального соотношения "риск/польза" с учетом коронарной анатомии (проксимальные стенозы >90% больших артерий, стеноз ствола левой коронарной артерии или передней нисходящей артерии), сопутствующих заболеваний, ожидаемой продолжительности жизни и мнения пациента [379].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

СД

Для лечения пациентов с ХСН и СД применяются те же лекарственные препараты, включая β-АБ. Риск развития гипогликемии и других побочных эффектов на фоне их приема резко преувеличен (табл. 10).

Таблица 10

Рекомендованные препараты для лечения СД 2 типа у пациентов с ХСНнФВ

Название препарата	Стартовая доза	Максимальная доза
Метформин**	1000 мг/сут.	3000 мг/сут.
Дапаглифлозин**	10 мг/сут.	10 мг/сут.
Эмпаглифлозин**	10 мг/сут.	25 мг/сут.
Канаглифлозин	100 мг/сут.	300 мг/сут.

• Пациентам с ХСНнФВ в сочетании с СД 2 типа, рекомендованы препараты дапаглифлозин** и эмпаглифлозин** для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смерти по сердечно-сосудистой причине [207-209, 380].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Метформин** рекомендован пациентам с ХСН в сочетании с СД 2 типа для гликемического контроля, при отсутствии противопоказаний [381-384].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Метформин** противопоказан пациентам с тяжелой почечной (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2) и печеночной недостаточностью из-за риска развития лактоацидоза.*

• Для коррекции гипергликемии у пациентов с ХСН II-IV ФК не рекомендуется использовать тиазолидиндионы, т.к. эти препараты вызывают задерж-

Таблица 11

Расчет кумулятивной дозы железа карбоксимальтозата у пациентов с ХСНнФВ и дефицитом железа** [405]

	#Доза железа карбоксимальтозата** (10 мл = 500 мг железа)				
Вес пациента	>35 кг и <70 кг		≥70 кг		Любой
Уровень гемоглобина в крови	<10 г/дл	10-14 г/дл	<10 г/дл	10-14 г/дл	>14 г/дл, <15 г/дл
Неделя 0	20 мл	20 мл	20 мл	20 мл	10 мл
Неделя 6	10 мл	Нет	20 мл	10 мл	нет
Неделя 12, 24, 36	10 мл, если сывороточный ферритин <100 мкг/л или сывороточный ферритин 100-300 мкг/л при уровне сатурации трансферрина <20%				

ку жидкости и увеличивают риск обострений ХСН [252-254, 385].

ЕОК IIIA (УУР А, УДД 1)

• Ингибитор дипептидилпептидазы-4 саксаглиптин** не рекомендован для лечения СД у пациентов с ХСН или имеющих повышенный риск ее развития, т.к. приводит к увеличению риска госпитализации по поводу ХСН [386].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

• Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 ситаглиптин** и линаглиптин** могут быть рекомендованы для лечения СД 2 типа у пациентов с ХСН, т.к. являются безопасными при ХСН и не влияют на риск госпитализации по поводу ХСН [387-389].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 2)

• Аналоги глюкагоноподобного пептида-1 могут быть рекомендованы для лечения СД 2 типа у пациентов с ХСН, т.к. являются безопасными при ХСН и не влияют на риск госпитализации по поводу ХСН [390-398].

ЕОК IIbA (УУР В, УДД 1)

ХОБЛ

Постановка диагноза ХОБЛ у пациентов с ХСН затруднена в связи со схожестью симптомов и признаков, трудностью интерпретации данных спирометрии. В то же время имеет место гипердиагностика ХОБЛ и бронхиальной астмы у пациентов с СН. Наличие хронической бронхообструкции не является противопоказанием для назначения β-АБ при ХСН.

• У пациентов с ХСН и ХОБЛ для лечения ХСН рекомендовано использование кардиоселективных β-АБ (бисопролол**, метопролол** (таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия), небиволол), создающим меньший риск развития бронхообструкции [399-403].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Назначение и увеличение дозы кардиоселективных β-АБ необходимо проводить под строгим врачебным контролем. Появление кашля требует исключения как обострения ХОБЛ, непереносимости иАПФ, так и декомпенсации ХСН.*

• Пациентам с ХСНнФВ и синусовым ритмом с выраженными обструктивными изменениями бронхиального дерева при невозможности назначения β-АБ или использования целевых дозировок, при ЧСС >70 уд./мин рекомендуется добавить к терапии ивабрадин** для лечения ХСН [404].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 2)

Почечная недостаточность

Снижение СКФ является не только независимым неблагоприятным прогностическим признаком, но и противопоказанием к приему определённых лекарственных средств. Практические аспекты применения лекарственных препаратов изложены в Приложениях А3.

Анемия и дефицит железа

Для диагностики анемии необходимо ориентироваться на уровень гемоглобина и эритроцитов в общем анализе крови, для подтверждения дефицита железа — на концентрации сывороточного ферритина и сатурацию трансферрина.

• У пациентов с ХСН не рекомендуется назначение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа**) для лечения анемии, т.к. они не улучшают клинические исходы, но увеличивают частоту ТЭО [405].

ЕОК IIIB (УУР А, УДД 2)

• Назначение пероральных препаратов железа пациентам с ХСНнФВ и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 мкг/л, или уровень ферритина в диапазоне 100-299 мкг/л при уровне сатурации трансферрина <20%) без анемии не рекомендуется в связи с их неэффективностью [406].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

• Внутривенное введение железа карбоксимальтозата** рекомендуется пациентам с симптомами ХСН и ФВ ЛЖ <45% и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 мкг/л, или уровень ферритина в диапазоне 100-299 мкг/л при уровне сатурации трансферрина <20%) с целью регресса симптомов СН, улучшения функциональных возможностей и качества жизни пациентов с ХСН [407-411].

ЕОК IIaA (УУР А, УДД 2)

• Внутривенное введение железа карбоксимальтозата** рекомендуется симптомным пациентам с ХСН и ФВ ЛЖ <50%, недавно госпитализированным по поводу СН и дефицитом железа (сывороточный ферритин <100 мкг/л, или уровень ферритина

в диапазоне 100-299 мкг/л при уровне сатурации трансферрина <20%) с целью уменьшения риска госпитализаций в связи с ХСН [408, 409, 412-415].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Расчет дозы препарата производится индивидуально в зависимости от исходных значений гемоглобина и веса пациента (табл. 11).*

Подагра и артриты

• Аллопуринол** рекомендуется пациентам с ХСН в качестве уратснижающей терапии [416].

ЕОК нет (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *В исследовании CARES применение аллопуринола** у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и подагрой по сравнению с фебуксостатом было ассоциировано с меньшим риском смерти от сердечно-сосудистых и всех причин. Однако доказательства, что уратснижающая терапия благоприятно влияет на функцию ЛЖ, симптомы СН и прогноз отсутствуют* [416].

• НПВП не рекомендуются для применения у пациентов с ХСН из-за повышения риска развития декомпенсации СН и ухудшения функции почек [417].

ЕОК нет (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Риск развития нежелательных эффектов зависит от длительности терапии, вида и дозы НПВП.*

• При острой подагрической атаке у пациента с ХСН рекомендуется использовать колхицин, как имеющий меньше нежелательных эффектов по сравнению с НПВП [418].

ЕОК нет (УУР В, УДД 1)

Безопасность препаратов, используемых для лечения ревматоидного артрита и других системных соединительнотканных заболеваний, у пациентов с ХСН не установлена. Высокие дозы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и системное применения глюкокортикоидов могут ухудшать течение ХСН и должны использоваться с осторожностью.

Амилоидоз

• У пациентов с ХСН и подтвержденной транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией с изменениями в генетических тестах на мутацию гена белка транстиретина (транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия вариантного типа), для регресса симптомов, снижения госпитализаций по причине ХСН и улучшения клинических исходов рекомендовано применение тафамидиса [419-421].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

• У пациентов с ХСН и транстиретиновой амилоидной кардиомиопатией дикого типа для уменьшения симптомов, снижения госпитализаций по причине ХСН и улучшения клинических исходов рекомендовано применение тафамидиса [419-422].

ЕОК IB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Амилоидоз сердца представляет собой инфильтративную кардиомиопатию, при которой в тканях сердца накапливается белок особой фибриллярной структуры — амилоид. Более 95% всех случаев амилоидоза сердца связаны с формированием амилоида из двух белков предшественников — легких цепей иммуноглобулинов (AL-амилоидоз) и транстиретина (ATTR-амилоидоз или транстиретиновая амилоидная кардиомиопатия). Дифференциальная диагностика этих двух форм амилоидоза представляет собой ключевую задачу для клинициста, поскольку подходы к ведению принципиально различаются в зависимости от белка-предшественника. В настоящий момент каскадный алгоритм диагностики основан на безбиопсийном подходе, в качестве инструментов диагностики используется ЭхоКГ, МРТ, сцинтиграфия миокарда с остеотропными радиофармпрепаратами. Таким образом, для исключения AL-амилоидоза требуется определение показателей, характеризующих плазмоклеточную дискразию:*

— наличие моноклонального белка (иммуноглобулин/легкая цепь) в сыворотке крови/моче, определяемого методом капиллярного электрофореза/иммунофиксации;

— повышение концентрации одной из свободных легких цепей иммуноглобулинов (вовлеченная цепь) в сыворотке крови и/или моче (нефелометрический метод) с нарушением их нормального соотношения κ/λ;

— увеличение количества плазматических клеток в миелограмме (обычно от 5 до 10% по данным аспирационной биопсии).

Депрессия

До 20% пациентов с СН имеют клинически значимую депрессию. Наличие депрессии связано с худшим клиническим статусом и прогнозом пациента [423].

• Для лечения депрессивных эпизодов у пациентов ХСН не рекомендуется применение трициклических антидепрессантов (неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов) (амитриптилин**, имипрамин**, кломипрамин**) и нейролептиков (антипсихотических средств) (галоперидол** и другие типичные антипсихотики) из-за их высокой кардиотоксичности [424-426].

ЕОК IIIA (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ХСН может быть рекомендовано назначение сертралина** и эсциталопрама для лечения депрессивных эпизодов [427, 428].

ЕОК IIbB (УУР В, УДД 2)

Комментарии. *Сертралин** и эсциталопрам в клинических исследованиях продемонстрировали свою безопасность у пациентов с ХСН.*

3.1.8. Лечение пациентов с ХСН в особых группах

За последние годы получены многочисленные доказательства определенных различий в патогенезе, механизмах развития, клинической симптоматики и ответе на лечение ХСН в зависимости от пола, возраста, национальных особенностей. Следует учитывать также тот факт, что в РКИ многие представители особых групп не составляли репрезентативную

выборку [429] и имеются лишь результаты анализа подгрупп или когортные исследования [430].

Тем не менее, в настоящее время отсутствуют основания для разного подхода к лечению зависимости от пола, возраста, расы и национальной принадлежности пациента.

• У пациентов с ХСН рекомендуются единые стандарты лечения ХСН вне зависимости от пола, возраста, расы и национальной принадлежности пациента [429, 430].

ЕОК IA (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Известно, что у женщин чаще развивается кашель на фоне приема иАПФ, что ведёт к более частому использованию АРА* [429, 431-433].

3.1.9. Лечение пациентов с ХСН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ

Лечение пациентов с ХСНунФВ

• У пациентов с ХСНунФВ и признаками задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков с целью улучшения клинической симптоматики ХСН [227].

ЕОК IC (УУР A, УДД 1)

• У пациентов с ХСНунФВ рекомендуется назначение дапаглифлозина**/эмпаглифлозина** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [434, 435].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ХСНунФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема валсартана+сакубитрила** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [10, 436, 437].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ХСНунФВ может быть рекомендовано назначение иАПФ/АРА, β-АБ, разрешенных при ХСНнФВ, и антагонистов альдостерона с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [9, 438, 439].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ХСНунФВ рекомендуется рассмотреть возможность использования дигоксина** по тем же принципам и с соблюдением тех же правил использования, как при лечении пациентов с ХСНнФВ [440].

ЕОК нет (УУР B, УДД 2)

Лечение пациентов с ХСНсФВ

• Пациентам с ХСНсФВ и застойными явлениями рекомендованы диуретики с целью устранения застойных явлений и уменьшения выраженности симптомов и признаков СН [227, 441].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

• У пациентов с ХСНсФВ рекомендуется назначение дапаглифлозина**/эмпаглифлозина** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [434, 435].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• У пациентов с ХСНсФВ в эуволюмическом статусе, имеющих выраженные функциональные ограничения и тяжёлую диастолическую дисфункцию ЛЖ, рекомендуются диуретики для улучшения клинической симптоматики ХСН [193].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ХСНсФВ рекомендуется рассмотреть возможность приема валсартана+сакубитрила** с целью снижения риска госпитализации из-за ХСН и смерти [436, 437].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с СНсФВ и уровнем NT-proBNP >360 пг/мл рекомендуется рассмотреть возможность назначения антагонистов альдостерона с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций из-за ХСН и остановки сердца [442, 443].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД2)

• У пациентов с ХСНсФВ может быть рассмотрено назначение иАПФ/АРА, антагонистов альдостерона с целью снижения риска госпитализаций из-за ХСН [442, 444, 445].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ХСНсФВ и синусовым ритмом может быть рекомендовано назначение β-АБ с целью снижения риска госпитализаций из-за ХСН [431, 446, 447].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Для иАПФ и АРА имеются ограниченные доказательства способности уменьшать выраженность симптомов и улучшать ФК при ХСНсФВ* [442, 444]. *Способность β-АБ и антагонистов альдостерона уменьшать выраженность симптомов при ХСНсФВ не доказана* [438, 448, 449].

Сведения об эффективности иАПФ и АРА в отношении влияния на риск обострений ХСНсФВ весьма противоречивы [444, 450]. *У пациентов с ФП β-АБ, по всей видимости, неэффективны; влияние же дигоксина** на риск госпитализаций у этой категории пациентов не изучалось* [10, 442, 444, 445]. *Пациентам с ХСНсФВ β-АБ могут быть назначены при наличии дополнительных показаний.*

3.2. Хирургическое лечение

3.2.1. Реваскуляризация у пациентов с ХСН

• Операция коронарного шунтирования рекомендована как метод выбора реваскуляризации миокарда у пациентов с ХСН, подходящих для хирургического вмешательства, особенно если у них СД и у пациентов с многососудистыми заболеваниями [378, 451-453].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с СН при проведении имплантации вспомогательных устройств для ЛЖ может быть рекомендована реваскуляризация миокарда (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, стентирование коронарной арте-

рии, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) [454, 455].

ЕОК IIbC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Сопутствующее коронарное шунтирование во время имплантации вспомогательных устройств для ЛЖ повышает риск периоперационной смерти и может проводиться у строго отобранных пациентов с референсных центрах* [454]. *Реваскуляризация миокарда при ишемии ПЖ может быть рекомендована во время имплантации вспомогательных устройств для ЛЖ* [455].

• Коронарная реваскуляризация (коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения, стентирование коронарной артерии, транслюминальная баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий) может быть рекомендована для улучшения прогноза у пациентов с ХСНнФВ, наличием ИБС и при подходящей для реваскуляризации анатомии коронарных артерий, но только после тщательной оценки индивидуального соотношения риска и пользы, включая локализацию поражения коронарных артерий (т.е. стеноз проксимального сегмента артерии крупного калибра >90%, гемодинамически значимый стеноз ствола левой коронарной артерии или стеноз проксимального сегмента передней нисходящей артерии), сопутствующие заболевания и ожидаемую продолжительность жизни [117, 379].

ЕОК IIb C (УУР А, УДД 2)

• Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) (транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование коронарных артерий) может быть рекомендовано как альтернатива операции коронарного шунтирования на основании коллегиального принятия решения врачей разных специальностей, учитывая анатомию коронарных артерий, сопутствующие заболевания и хирургический риск [456].

ЕОК IIb C (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *В крупном регистре, включившем 4616 пациентов с ХСНнФВ и многососудистым поражением коронарного русла, наблюдалась сопоставимая смертность (средний период наблюдения составил 2,9 лет) после операции коронарного шунтирования и ЧКВ (при использовании эверолимус покрытых стентов). Несмотря на сопоставимую смертность, выполнение ЧКВ ассоциировано с более высоким риском ИМ, особенно у пациентов с неполной и повторной реваскуляризацией. Проведение операции коронарного шунтирования ассоциировано с высоким риском острого нарушения мозгового кровообращения. Таким образом, ЧКВ может быть рассмотрено как альтернатива операции коронарного шунтирования, если удается достичь полной реваскуляризации миокарда. Выбор между ЧКВ и операцией коронарного шунтирования должен основываться на тщательной оценке анатомического поражения коронарных артерий, ожидаемой полноты реваскуляризации, сопутствующих заболеваний (СД, ХБП), выраженности СН и систолической дисфункции ЛЖ, предпочтениях пациента, клинических данных и совместных консультациях кардиолога, кардиохирурга и специалиста по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению.*

3.2.2. Рекомендации по лечению клапанных пороков сердца у пациентов с ХСН

Аортальный стеноз

Прогноз при развитии СН у пациента с тяжелым аортальным стенозом крайне неблагоприятный. Медикаментозная терапия, способная улучшить прогноз у таких пациентов отсутствует. Лечение направлено на улучшение симптомов, но даже в случае его эффективности хирургическое лечение порока не должно откладываться. Следует помнить, что использование вазодилататоров у таких пациентов сопряжено с риском гипотонии.

• Хирургическое вмешательство на аортальном клапане (транскатетерная (ТИАК) (эндоваскулярное протезирование аортального клапана) или хирургическая (ХИАК) (протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения) имплантация аортального клапана) рекомендуется пациентам с ХСН и тяжелым высокоградиентным (площадь клапана $\leqslant$1 см^2 (или $\leqslant$0,6 см^2/м^2), пиковая скорость потока $\geqslant$4 м/с, средний трансклапанный градиент $\geqslant$40 мм рт.ст.) аортальным стенозом с целью уменьшения смертности и улучшения симптомов [457].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *У пациентов с ХСН и низкопоточным и низкоградиентным аортальным стенозом (площадь аортального клапана $\leqslant$1 см^2, пиковая скорость <4 м/с, средний трансклапанный градиент <40 мм рт.ст. и индексированный ударный объем $\leqslant$35 мл/м^2) необходимо обследование, направленное на уточнение тяжести стеноза (стресс-ЭхоКГ с добутамином** и/или мультиспиральная компьютерная томография). При подозрении на тяжелый аортальный стеноз с высоким градиентом (площадь клапана <1 см^2, средний градиент давления >40 мм рт.ст.) необходимо исключить другие состояния (т.е. анемию, гипертиреоз, артериовенозные шунты), прежде чем выполнить замену аортального клапана.*

• Рекомендуется, чтобы выбор между ТИАК и ХИАК делала кардиологическая команда ("Heart Team") в соответствии с индивидуальными предпочтениями пациента и особенностями, включая возраст, хирургический риск, клинические, анатомические и процедурные аспекты, взвешивая риски и преимущества каждого подхода [129, 458, 459].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *Замена аортального клапана рекомендуется пациентам с ожидаемой продолжитель-*

ностью жизни более 1 года. В ряде исследований было показано, что ТИАК не уступает ХИАК в снижении клинических осложнений (смертность и инвалидизирующий инсульт) у пациентов с высоким и средним риском хирургического вмешательства. В некоторых РКИ средний возраст пациентов с низким хирургическим риском составлял >70 лет, а период наблюдения этих исследований был ограничен 2 годами. В связи с этим ХИАК рекомендуется пациентам в возрасте младше 75 лет и с низким хирургическим риском (STS-PROM или EuroSCORE II <4%), тогда ТИАК показана пациентам в возрасте старше 75 лет или с высоким хирургическим риском (STS-PROM или EuroSCORE II >8%). Во всех остальных случаях выбор между ТИАК и ХИАК должен быть сделан на основании коллегиального обсуждения кардиологом, кардиохирургом и специалистом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, взвесив риски и пользу каждой процедуры в соответствии с возрастом, ожидаемой продолжительностью жизни, индивидуальными предпочтениями пациента и другими клиническими и анатомическими особенностями.

ХИАК рекомендуется пациентам моложе 75 лет и с низким хирургическим риском (STS-PROM/EuroSCORE II <4%) или операбельным пациентам, которым не подходит трансфеморальная ТИАК.

ТИАК рекомендуется пациентам старше 75 лет или с высоким хирургическим риском (STS-PROM/EuroSCORE II >8%).

• Баллонная аортальная вальвулотомия (транслюминальная баллонная вальвулопластика аортального клапана, транслюминальная баллонная вальвулопластика клапанного стеноза аорты) может быть рекомендована пациентам с выраженными симптомами ОСН (кардиогенный шок) в качестве моста к ХИАК или ТИАК или пациентам с тяжелой СН в качестве моста к выздоровлению или целевой терапии [460, 461].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 3)

Аортальная регургитация

Тяжелая аортальная регургитация может быть причиной прогрессирующей дилатации ЛЖ с его последующей дисфункцией и СН. Медикаментозная терапии, в т.ч. иАПФ, может улучшить симптомы СН у пациентов с тяжелой аортальной регургитацией. β-АБ и ивабрадин** следует использовать с осторожностью, поскольку они удлиняют диастолу и могут усугубить аортальную регургитацию.

• Хирургическая замена аортального клапана (протезирование аортального клапана в условиях искусственного кровообращения) рекомендована пациентам с тяжелой аортальной регургитацией и симптомами ХСН вне зависимости от ФВ ЛЖ [462-466].

ЕОК IA (УУР А, УДД 3)

Комментарии. *В случае высокого или запретительного хирургического риска для лечения аортальной регургитации возможно использование ТИАК* [467].

Митральная регургитация

• Хирургическое лечение, предпочтительно восстановление митрального клапана (пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, реконструкция подклапанных структур митрального клапана) рекомендовано пациентам с тяжелой первичной митральной регургитацией и симптомами ХСН [468-471].

ЕОК IB (УУР А, УДД 2)

• Транскатетерная пластика митрального клапана может быть рекомендована пациентам с тяжелой первичной митральной регургитацией и симптомами ХСН, если хирургическое лечение противопоказано или риск вмешательства высокий [472, 473].

ЕОК IIbB, (УУР С, УДД 2)

• Транскатетерную пластику митрального клапана "край в край" рекомендуется рассматривать у тщательно отобранных пациентов со вторичной митральной регургитацией, не подходящих для хирургического вмешательства и не нуждающихся в реваскуляризации коронарных артерий, у которых есть симптомы ХСН, несмотря на ОМТ, и которые соответствуют критериям (ФВ ЛЖ 20-50%, конечно-систолический размер ЛЖ <70 мм, систолическое давление в легочной артерии <70 мм рт.ст., отсутствие умеренной или тяжелой дисфункции ПЖ или тяжелой трикуспидальной регургитации, отсутствие гемодинамической нестабильности) для снижения числа госпитализаций по поводу ХСН [474].

ЕОК IIaC (УУР В, УУД 2)

• Пациентам с ХСН и вторичной митральной регургитацией тяжелой степени, которым показана реваскуляризация миокарда, рекомендуется одноэтапное проведение операции коронарного шунтирования и хирургической замены митрального клапана [475].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

• Проведение транскатетерной пластики митрального клапана "край в край" может быть рекомендовано у тщательно отобранных пациентов с тяжелой вторичной митральной регургитацией, не подходящих для хирургического вмешательства и не нуждающихся в коронарной реваскуляризации, с тяжелой ХСН, несмотря на ОМТ и которые не соответствуют критериям для снижения госпитализации по поводу ХСН (ФВ ЛЖ 20-50%, конечно-систолический размер ЛЖ <70 мм, систолическое давление в легочной артерии <70 мм рт.ст., отсутствие умеренной или тяжелой дисфункции ПЖ или тяжелой трикуспидальной регургитации, отсутствие гемодинамической нестабильности) с целью уменьшения выраженности симптомов ХСН [476].

ЕОК IIbC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *У пациентов с тяжелой вторичной митральной регургитацией, не подходящих для хирургического вмешательства и не нуждающихся в коронарной*

реваскуляризации, также следует рассмотреть вопрос о трансплантации сердца или имплантации левожелудочковый аппарат искусственного кровообращения.

Трикуспидальная регургитация

Лечение СН с трикуспидальной регургитацией включает диуретики и нейрогормональные блокаторы, а также транскатетерное или хирургическое вмешательства. Для оценки и планирования лечения следует привлечь мультидисциплинарную кардиологическую бригаду, включающую специалистов по СН.

• Вмешательство на трикуспидальном клапане (протезирование митрального клапана и трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование митрального клапана и пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование трикуспидального клапана и пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, аннулопластика митрального и трикуспидального клапанов, протезирование аортального клапана, митрального клапана и трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование митрального клапана, трикуспидального клапана и пластика аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана и аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование трикуспидального клапана, пластика аортального клапана и митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование аортального клапана, пластика митрального и трикуспидального клапанов в условиях искусственного кровообращения, протезирование аортального клапана, митрального клапана и пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения) рекомендуется пациентам с тяжелой трикуспидальной регургитацией при одновременном проведении операции на левых отделах сердца [477-481].

ЕОК IB (УУР А, УУД 3)

• Вмешательство на трикуспидальном клапане (протезирование митрального клапана и трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование митрального клапана и пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование трикуспидального клапана и пластика митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, аннулопластика митрального и трикуспидального клапанов, протезирование аортального клапана, митрального клапана и трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование митрального клапана, трикуспидального клапана и пластика аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование митрального клапана, пластика трикуспидального клапана и аортального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование трикуспидального клапана, пластика аортального клапана и митрального клапана в условиях искусственного кровообращения, протезирование аортального клапана, пластика митрального и трикуспидального клапанов в условиях искусственного кровообращения, протезирование аортального клапана, митрального клапана и пластика трикуспидального клапана в условиях искусственного кровообращения) рекомендуется рассматривать у пациентов с умеренной трикуспидальной регургитацией и дилатацией трикуспидального кольца, при одновременном проведении операции на левых отделах сердца и у симптомных пациентов с изолированной тяжелой трикуспидальной регургитацией [477, 479-483].

ЕОК IIaB (УУР А, УУД 3)

Комментарии. *Хирургическое вмешательство при изолированной трикуспидальной регургитации связано с высокой внутрибольничной смертностью (8,8%), хотя на эти данные могла повлиять поздняя стадия ХСН. Транскатетерные методики являются потенциальными вариантами лечения трикуспидальной регургитации. Предварительные результаты показывают снижение выраженности симптомов трикуспидальной регургитации и тяжести ХСН с низкой частотой осложнений. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы показать прогностическое влияние этих методов лечения у пациентов с ХСН.*

3.3. Иное лечение

3.3.1. СРТ

• СРТ рекомендуется пациентам с симптомной ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ⩾150 мс, морфологией комплексов QRS, соответствующей БЛНПГ и ФВ ЛЖ ⩽35% несмотря на ОМТ с целью уменьшения симптомов, снижения заболеваемости и смертности [349, 484-494].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• СРТ рекомендуется пациентам с симптомной ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплекса QRS ⩾150 мс, морфологией комплексов QRS, не характерной для БЛНПГ, и ФВ ЛЖ ⩽35% несмотря на ОМТ с целью уменьшения выраженности симптомов, снижения заболеваемости и смертности [349, 484-494].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

• СРТ рекомендуется симптомным пациентам с ХСН, синусовым ритмом, длительностью комплексов QRS 130-149 мс, морфологией комплексов QRS, соответствующей БЛНПГ и ФВ ⩽35% несмотря на ОМТ с целью уменьшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [489, 495].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

• СРТ может быть рекомендована пациентам с симптомами ХСН, синусовым ритмом, длитель-

ностью комплексов QRS 130-149 мс, морфологией комплексов QRS, отличной от БЛНПГ, и ФВ ⩽35% несмотря на ОМТ с целью облегчения симптомов и снижения заболеваемости и смертности [489, 495].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 1)

• Всем пациентам с ХСНнФВ, которым показана желудочковая стимуляция по поводу атриовентрикулярной блокады высокой степени, включая пациентов с ФП и независимо от ФК ХСН, вместо правожелудочковой стимуляции рекомендуется СРТ с целью предотвращения прогрессирования ХСН [346, 496, 497].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Пациентам с ФП, продолжительностью комплексов QRS ⩾130 мс и наличием БЛНПГ, ФВ ЛЖ ⩽35% и ХСН III-IV ФК несмотря на ОМТ СРТ с целью улучшения симптомов и снижения заболеваемости и смертности рекомендуется только в тех случаях, когда есть возможность достижения полноценного бивентрикулярного захвата или предполагается восстановление синусового ритма с целью улучшения клинического течения ХСН [344, 350, 498, 499].

ЕОК IIaC (УУР A, УДД 2)

• Пациентам с ХСНнФВ с имплантированными электрокардиостимулятором*** или ИКД***, у которых вследствие высокого процента правожелудочковой стимуляции развилось ухудшение течения имеющейся СН несмотря на ОМТ, может быть рекомендовано проведение СРТ с целью улучшения течения ХСН [344, 346, 349, 496, 500-503].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 1)

• СРТ не рекомендуется пациентам с ХСН и длительностью комплекса QRS <130 мс при отсутствии показаний для желудочковой стимуляции вследствие атриовентрикулярной блокады высокой степени, т.к. не улучшает прогноз жизни [489, 504-506].

ЕОК IIIA (УУР A, УДД 1)

• Ранняя имплантация устройства для СРТ с или без функции кардиовертера-дефибриллятора (СРТ-Р/СРТ-Д) может быть рекомендована у отдельных пациентов с острым ИМ передней стенки ЛЖ, осложнившимся ОСН, и атриовентрикулярной блокадой для уменьшения проявления симптомов [507].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Применение альтернативных методов физиологической стимуляции — стимуляция пучка Гиса

• Пациентам с показаниями для СРТ и неуспешной попыткой имплантации электрода в коронарный синус рекомендована эпикардиальная имплантация левожелудочкового электрода или применение стимуляции пучка Гиса (имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора) [508-511].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Стимуляция пучка Гиса вместе с имплантацией дублирующего желудочкового электрода (имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора) может быть рекомендована в качестве альтернативы СРТ у пациентов с суправентрикулярными аритмиями и высокой частотой желудочкового ритма в рамках стратегии "стимуляция-аблация" даже в случаях с "узким" комплексом QRS [508, 512-514].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• Стимуляция пучка Гиса (имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора) может быть рекомендована в качестве альтернативы правожелудочковой стимуляции у пациентов с атриовентрикулярной блокадой, ФВ ЛЖ >40% (ХСНунФВ) и предполагаемым высоким процентом правожелудочковой стимуляции [515, 516].

ЕОК IIbC (УУР A, УДД 3)

3.3.2. Показания для имплантации ИКД***

3.3.2.1. Вторичная профилактика ВСС

• Пациентам с ХСН, перенесшим эпизод ЖТ или фибрилляции желудочков, возникший не в первые 48 ч после острого ИМ, не связанный с обратимыми причинами и приведший к нестабильности показателей гемодинамики, рекомендован ИКД*** в тех случаях, когда ожидаемая продолжительность жизни составляет более 1 года при хорошем функциональном статусе для снижения риска ВСС и смертности от всех причин [270-273].

ЕОК IA (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Решение об имплантации устройства должно приниматься исходя из качества жизни пациента, ФВ ЛЖ (не установлено, есть ли улучшение выживаемости при ФВ ЛЖ >35%) и при отсутствии у пациента других заболеваний, которые могут привести к смерти в течение ближайшего года.*

3.3.2.2. Первичная профилактика ВСС

• Всем пациентам с острым ИМ рекомендована ранняя оценка ФВ ЛЖ до выписки из стационара для стратификации риска ВСС [517, 518].

ЕОК IB (УУР B, УДД 2)

• Пациентам, госпитализированным в связи с острым ИМ и ФВ ЛЖ ⩽40%, выявленной перед выпиской из стационара, рекомендована повторная оценка ФВ ЛЖ спустя 6-12 нед. для выявления показаний к первичной профилактике ВСС [518-520].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

• ИКД*** рекомендуется пациентам с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ ⩽35%, симптомной ХСН II-III ФК, находящимся на ОМТ, при ожидаемой продолжительности жизни в хорошем функциональном статусе более 1 года для снижения риска ВСС и смертности от всех причин [521-523].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

• Имплантация ИКД*** рекомендуется пациентам с ишемической систолической дисфункцией ЛЖ

и ФВ ЛЖ <30% и симптомной ХСН I ФК, находящимся на ОМТ, для снижения риска ВСС и смертности от всех причин [521].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Имплантация ИКД*** рекомендуется пациентам с неустойчивыми ЖТ, ишемической систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ ⩽40% и находящимся на ОМТ, в тех случаях, когда при диагностическом эндокардиальном электрофизиологическом исследовании была индуцирована устойчивая мономорфная ЖТ с целью снижения риска ВСС [524].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• Имплантация ИКД*** рекомендована пациентам с ХСН ишемической этиологии и ФВ ЛЖ ⩾40% и гемодинамически хорошо переносимыми устойчивыми мономорфными ЖТ в тех случаях, когда катетерная аблация оказалась неэффективной, или ее применение не желательно с целью профилактики ВСС [525].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

• ИКД*** рекомендуется пациентам с неишемической систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ <35%, симптомной ХСН II-III ФК, и прогнозе выживаемости более 1 года в хорошем функциональном статусе при наличии ОМТ для снижения риска ВСС и смертности от всех причин [356, 526].

ЕОК IIaA (УУР B, УДД 2)

• Имплантация ИКД*** может быть рекомендована пациентам с ХСН IV ФК, рефрактерной к медикаментозной терапии, только в случае, если пациент является кандидатом для проведения СРТ, имплантации левожелудочкового аппарата искусственного кровообращения или трансплантации сердца [527-529].

ЕОК IIbC (УУР A, УДД 1)

• Перед заменой ИКД*** по поводу истощения источника питания устройства рекомендуется повторная оценка функционального статуса пациента и показаний к профилактике ВСС, для определения целей лечения, потребностей пациента и его клинического состояния [530-534].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

• Пациентам с неишемической систолической дисфункцией ЛЖ для оценки риска развития желудочковых нарушений ритма сердца, их этиологии и риска ВСС рекомендовано выполнение МРТ сердца с оценкой позднего контрастирования гадолиний содержащим препаратом [291-293].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 1)

• Генетическое тестирование с исследованием наличия мутаций в генах *LMNA*, *PLN*, *RMB20* и *FLNC* рекомендовано пациентам младше 50 лет с ХСН, неишемической кардиомиопатией и нарушением атриовентрикулярной проводимости с целью определения показаний к профилактике ВСС [535-539].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

• Генетическое тестирование с исследованием наличия мутаций в генах *LMNA*, *PLN*, *RMB20* и *FLNC* рекомендовано для стратификации риска пациентам со спорадической неишемической кардиомиопатией, возникшей в молодом возрасте, или при подозрении на наследственный характер заболевания с целью определения показаний к профилактике ВСС [535-539].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

• Имплантация ИКД*** рекомендуется пациентам с ХСН, неишемической кардиомиопатией и патогенной мутацией в *LMNA*, если ожидаемый пятилетний риск развития жизнеугрожающих ЖА >10% и при наличии неустойчивых ЖТ, снижении ФВ ЛЖ <50% или нарушении атриовентрикулярной проводимости [540-542].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Шкала пятилетнего риска жизнеугрожающих нарушений ритма сердца включает в себя пол пациента, ФВ ЛЖ, наличие нарушений атриовентрикулярной проводимости, наличие неустойчивых ЖТ (>3 желудочковых комплексов с ЧСЖ >120 в мин при суточном холтеровском мониторировании, наличие мутаций, не связанных с миссенс (вставки, делеции, усекающие мутации или мутации, влияющие на сплайсинг). LMNA-risk VTA calculator (lmna-risk-vta.fr)* [540].

• Подкожные кардиовертеры-дефибрилляторы рекомендованы в качестве альтернативы ИКД*** с традиционным трансвенозным доступом у отдельных пациентов с ХСН и отсутствием потребностей в кардиостимуляции, необходимости купирования ЖА с помощью антитахикардитической стимуляции и показаний к СРТ с целью профилактики ВСС [543].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Подобные аппараты могут быть предпочтительным вариантом для пациентов с затрудненным трансвенозным доступом или в тех случаях, когда требуется удаление ИКД из-за инфекции. Эти приборы не должны имплантироваться пациентам, нуждающимся в кардиостимуляции, СРТ. Кроме того, подобные устройства не обладают возможностью купировать аритмию с помощью антитахикардитической стимуляции.*

3.3.3. Другие имплантируемые устройства для лечения ХСН

3.3.3.1. Метод модуляции сердечной сократимости

• Модуляция сердечной сократимости (имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора) рекомендуется пациентам с систолической дисфункцией ЛЖ, ФВ ЛЖ 25-45%, ХСН II-III ФК, узким комплексом QRS (<130 мс) с целью улучшения толерантности к физической нагрузке, улучшения качества жизни и облегчения симптомов СН [544-549].

ЕОК нет (УУР A, УДД 1)

3.3.3.2. Метод имплантации систем для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца

• Использование метода имплантации систем HeartMate для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца может быть рекомендовано у пациентов с тяжелой степенью ХСН III-IV ФК, для использования в качестве "моста" к трансплантации сердца, в качестве альтернативы трансплантации сердца у пациентов с противопоказаниями (возраст, сопутствующие заболевания) или у пациентов с потенциально обратимыми заболеваниями миокарда (например, послеродовая кардиомиопатия) с высокой вероятностью обратного ремоделирования сердца с восстановлением сократительной способности миокарда [550-559].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Многоцентровые РКИ подтверждают клинические преимущества использования имплантируемых систем для вспомогательного кровообращения и поддержания функции ЛЖ сердца для альтернативы трансплантации сердца и при осуществлении терапии тяжелой степени ХСН, демонстрируя значимое превосходство показателей выживаемости и существенное снижение частоты нежелательных явлений по сравнению с пациентами, получающими ОМТ.*

4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов

• Рекомендуется всех пациентов с клинически стабильной ХСН включать в структурированные программы комплексной кардиореабилитации с целью уменьшения симптомов заболевания, повышения физической работоспособности, улучшения функциональных возможностей, качества жизни, психологического и социального функционирования [560-567].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Кардиореабилитация представлена тремя этапами, в рамках которых осуществляется маршрутизация пациента. Кардиореабилитация начинается как можно раньше, осуществляется в плановом порядке после установления диагноза (при первом контакте с пациентом) или при хроническом течении заболевания независимо от сроков заболевания при условии стабильности клинического состояния пациента, наличия медицинских показаний к проведению отдельных реабилитационных методов и основывается на пациент-ориентированном подходе. Наличие противопоказаний к физическим тренировкам не ограничивает участие пациентов в программах кардиореабилитации и не исключает применения иных методов физической реабилитации.*

Программы медицинской реабилитации (кардиореабилитации) для пациентов с ХСН должны иметь длительность от 8 до 36 нед. при частоте занятий от 2 до 7 раз/нед. (в зависимости от этапа реабилитации), при этом большая часть программ должна выполняться на амбулаторном этапе реабилитации [568].

• Рекомендуется всех пациентов с клинически стабильной ХСН включать в программы комплексной кардиореабилитации с целью улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций [198, 560, 569, 570].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

• Амбулаторный этап кардиореабилитации для пациентов с клинически стабильной ХСН рекомендуется проводить в очном, дистанционном (в домашних условиях с использованием инструментов цифрового и мобильного здравоохранения) или смешанном форматах для снижения риска госпитализаций, улучшения функционального состояния, улучшения качества жизни и прогноза [569, 571-577].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Кардиореабилитация в условиях амбулаторного и домашнего наблюдения с применением телемедицинских технологий цифрового здравоохранения рассматривается как способ увеличения охвата пациентов реабилитацией, повышения приверженности изменению образа жизни, реабилитационной и лекарственной терапии*[1] [578]. *Эффективность кардиореабилитации в домашних условиях сопоставима с её эффективностью в условиях лечебного учреждения* [575, 577, 579].

• Рекомендуется для проведения кардиореабилитации пациентов с ХСН на всех этапах формировать мультидисциплинарную реабилитационную команду (МДРК) в соответствии с индивидуальным планом медицинской реабилитации пациента[2] [569, 571, 580-583].

ЕОК IA (УУР А, УДД 2)

Комментарии. *Программы медицинской реабилитации (кардиореабилитации) пациентов с ХСН должны проводиться МДРК в составе врача по физической реабилитационной медицине, кардиолога/терапевта/врача общей практики (в зависимости от локальных возможностей), специалиста по физической реабилитации, диетолога, медицинского психолога (врача-психотерапевта), медицинской сестры по медицинской реабилитации, а также специалиста по социальной работе (при наличии)*[2] [568].

[1] Федеральный закон от 29.07.2017 № 242-ФЗ "О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны Здоровья", [Online]. Available: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/716328.

[2] Приказ Минздрава России от 31 июля 2020 г. № 778н "О Порядке организации медицинской реабилитации взрослых". Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2020 г. Регистрационный № 60039, [Online]. Available: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74581688/.

Учитывая, что пациенты с ХСН имеют экстремально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти, а также необходимость в коррекции медикаментозной терапии на этапах медицинской реабилитации, врач по физической реабилитационной медицине должен либо иметь сертификат специалиста по специальности "Кардиология", либо пройти тематическое усовершенствование по специальности "Кардиология", либо в МДРК, осуществляющую программу медицинской реабилитации (кардиореабилитации) для данной категории пациентов, должен входить врач-кардиолог, при его недоступности, врач-терапевт или врач общей практики с опытом ведения пациентов с ХСН[3].

МДРК определяет индивидуальную программу реабилитации пациента, осуществляет текущее медицинское наблюдение и проведение комплекса реабилитационных мероприятий.

• Рекомендуется в мультидисциплинарную программу кардиореабилитации пациентов с ХСН на каждом этапе включать следующие ключевые компоненты: оценку клинического состояния **ЕОК IC (УУР В, УДД 5)** и функционального состояния пациента **ЕОК IIaC (УУР В, УДД 5)**; программу модификации и контроля факторов, включая массу тела **ЕОК IC (УУР В, УДД 5)**, ежедневную физическую активность **ЕОК IB (УУР В, УДД 3)**, уровни АД, липидов и глюкозы крови **ЕОК IIaC (УУР В, УДД 5)**; программу по отказу от курения **ЕОК IC (УУР В, УДД 5)**; программу по диетологической коррекции рациона питания **ЕОК IIbB (УУР В, УДД 5)**; информирование и программу обучения пациентов **ЕОК IA (УУР А, УДД 1)**; программу физической реабилитации **ЕОК IA (УУР А, УДД 1)**; оценку результатов программы и рекомендации по дальнейшему наблюдению **ЕОК IC (УУР В, УДД 5)** [569, 571, 584].

Комментарии. *Для оценки клинического статуса пациента, физической работоспособности, уровня функционирования и жизнедеятельности, влияния личностных факторов и факторов окружающей среды рекомендуется использовать стандартизованные и валидные методы диагностики, инструменты оценки по Международной Классификации Функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья*[4,5] [585] *(www.icf-research-branch.org/download/category/12-cardiovascularandrespiratoryconditions). У пациентов с ХСН по показаниям рекомендуется с помощью стандартизированных опросников определять нутритивный статус, состояние когнитивных функций (например, с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA; Montreal Cognitive Assessment); у пациентов в возрасте ⩾60 лет проводить скрининг старческой астении и оценку риска падений (посредством "Краткой батареи тестов физического функционирования", теста "Встань и Иди", "Шкалы оценки риска падений Морсе") с целью индивидуализации программы реабилитации*[5] [569, 571, 586]. *Комплексная программа кардиореабилитации представлена в Приложении А3-9.*

• Рекомендуется всех пациентов с ХСН информировать по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой; обучать здоровому образу жизни, методам самоконтроля и самопомощи для повышения приверженности лечебным вмешательствам, их безопасности и эффективности в любом доступном формате (индивидуально, в группах — "Школе для пациентов с ХСН" в очном или онлайн режимах) [569, 571, 587-589].

ЕОК IA (УУР С, УДД 5)

• В рамках программ кардиореабилитации рекомендуется оценивать психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. тревожные и депрессивные состояния с помощью стандартизированных опросников. При выявлении клинически значимых нарушений рекомендована консультация клинического психолога/психотерапевта/психиатра, при необходимости — назначение психофармакотерапии [580, 581].

ЕОК IIaC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *Для выявления симптомов тревоги/депрессии рекомендуется использовать Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (HADS; Hospital Anxiety and Depression Scale).*

• Рекомендуется пациентам с клинически стабильной ХСН при отсутствии противопоказаний оценить толерантность к физической нагрузке, исключить наличие ишемии миокарда и нарушений ритма сердца для выбора оптимального режима физических тренировок и контроля их эффективности посредством тестов с симптом-лимитирующей физической нагрузкой (велоэргометрия или тредмил-тест) **ЕОК IIaC (УРР В, УДД 5)**; при их недоступности тест с 6-минутной ходьбой [196, 198, 199, 569, 571, 592, 593] **ЕОК IIaB (УРР В, УДД 3)**. При наличии возможности рекомендуется проведение КПНТ для определения риска и прогноза [198, 199, 571].

ЕОК IIaB (УРР В, УДД 3)

Комментарии. *У пациентов с СН, в первую очередь, рекомендуется проведение КПНТ для определения риска и прогноза* [198, 199, 571]. *КПНТ также является золотым стандартом для назначения кардиореабилитации и определения ее эффективности* [198, 594].

Противопоказания к проведению нагрузочного тестирования и физических тренировок: острый коронарный синдром (ОКС), тяжелая стенокардия, жизнеугрожающие нарушения ритма сердца, некон-

[3] Рекомендации по диспансерному наблюдению больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Авторский коллектив под редакцией академика Е.И. Чазова. Москва, 2014 г.

[4] www.icf-research-branch.org/download/category/12-cardiovascularandrespiratoryconditions.

[5] https://www.icf-research-branch.org/download/send/12-cardiovascularandrespiratoryconditions/162-brief-icf-core-set-for-cardiopulmonary-conditions-in-post-acute-care.

тролируемая АГ, симптомная гипотония, активный эндокардит, миокардит и перикардит, ОСН (при гемодинамической нестабильности), симптомный стеноз аортального клапана, тяжелая обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, далеко зашедшая атриовентрикулярная блокада, внутрисердечный тромб, острые системные заболевания [198].

• Рекомендуется всех пациентов с клинически стабильной ХСН при отсутствии противопоказаний включать в программу аэробных физических тренировок умеренной интенсивности для улучшения функционального статуса, уменьшения симптоматики, повышения физической работоспособности, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций по поводу ХСН [567, 569, 571, 587-589, 594-599].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Противопоказания к физическим тренировкам: прогрессирование СН со снижением толерантности к физическим нагрузкам или одышка в покое в предшествующие 3-5 дней, приступы стенокардии и выраженная ишемия при очень низкой физической нагрузке (<2 метаболических единиц, <50 Ватт), неконтролируемый СД, недавние тромбоэмболия и/или тромбофлебит, впервые возникшие ФП/трепетание предсердий (ТП). Риск осложнений при физических тренировках возрастает при увеличении веса тела на >1,8 кг в предыдущие 1-3 дня, инотропной поддержке добутамином**, снижении систолического АД (САД) после тренировки, сложных желудочковых нарушениях ритма в покое или возникших во время физической нагрузки, IV ФК СН, ЧСС ⩾100 уд./мин в покое, сопутствующих заболеваниях, ограничивающих толерантность к физической нагрузке* [198].

Физические тренировки могут выполняться в индивидуальном формате и/или в организованных группах в лечебном учреждении и/или в домашних условиях после обучения и освоения программы. Программа физических тренировок, выполняемая в домашних условиях, эффективна и безопасна у пациентов со стабильной ХСН [560, 572-575, 577, 600-602].

Программа физической реабилитации включает: комплекс лечебной гимнастики с дыхательными упражнениями, тренировку мышц вдоха, регулярные динамические физические нагрузки умеренной интенсивности, интервальные тренировки и силовые физические нагрузки низкой/умеренной интенсивности (Приложение 1). При проведении контролируемых физических тренировок у пациентов с ХСН рекомендуется мониторинг состояния пациента (жалобы, клинические симптомы), непрерывный или прерывистый контроль за ЧСС, уровнем АД, а также ЭКГ (у пациентов с высоким риском осложнений), оценка переносимости физических нагрузок с использованием шкалы субъективной оценки тяжести физической нагрузки Борга и индекс одышки по шкале Борга; возможно применение "Разговорного теста" [198, 569, 603].

При назначении режима тренировок рекомендуется использовать модель FITT, охватывающую частоту, интенсивность, длительность и тип нагрузки. Частота тренировок: 2-7 раз в нед. Основным режимом являются непрерывные аэробные тренировки умеренной интенсивности, но в начале реабилитации, особенно у пациентов высокого риска, могут использоваться интервальные тренировки низкой интенсивности. Интенсивность нагрузок: умеренная (в начале реабилитации 40% пикового потребления кислорода (VO_2peak) с дальнейшим постепенным увеличением до 50-60% VO_2peak. В дальнейшем при условии хорошей переносимости можно рассмотреть увеличение интенсивности до 65-90% от VO_2peak. Длительность нагрузок: должна постепенно увеличиваться от 15 до 30, затем 45-60 мин. С целью увеличения мышечной силы и толерантности к физическим нагрузкам к аэробным тренировкам могут присоединяться 2-3 силовые тренировки в неделю с начальной интенсивностью <30% однократного максимального повторения и постепенным возрастанием нагрузки до 40-60% от однократного максимального повторения. Помимо аэробных и силовых нагрузок дополнительно при необходимости могут использоваться упражнения на гибкость, координацию движений, баланс и дыхательные упражнения (особенно при наличии сопутствующей патологии органов дыхания) [568].

• Пациентам с клинически стабильной ХСН, низким риском осложнений и хорошей переносимостью физических нагрузок при их возможностях и желании можно рекомендовать проведение высокоинтервальных физических тренировок [569, 605, 604-606].

ЕОК IA (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *При назначении данного вида тренировок рекомендуется оценить все возможные факторы риска и безопасность данного физического воздействия* [607].

• Пациентам с клинически стабильной ХСН при их способности и готовности может быть рекомендовано включать в программу физической реабилитации силовые тренировки низкой/умеренной интенсивности для сохранения/предотвращения потери мышечной массы, увеличения и/или поддержания мышечной силы, увеличения физической работоспособности [569, 600, 613-611].

ЕОК IIbA (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Силовые тренировки назначаются дополнительно к хорошо переносимым аэробным физическим тренировкам.*

• Рекомендуется пациентам с ХСН назначение дыхательных упражнений с применением дыхательных тренажеров и без них в сочетании с аэробными тренировками умеренной интенсивности при физической реабилитации [569, 611-614].

ЕОК IIaB (УУР В, УДД 1)

Комментарии. *Дыхательные упражнения, в т.ч. с применением тренажеров, повышают силу дыхательной мускулатуры (особенно инспираторных мышц), физическую работоспособность, облегчают симптомы СН и улучшают качество жизни, особенно у пациентов с исходной слабостью инспираторных мышц* [569, 600, 613-616].

• Дыхательные упражнения с применением дыхательных тренажеров и без них рекомендуются пациентам ХСН IV ФК для инициации физической реабилитации [569, 611-614].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *Пациентам с выраженной СН и неспособным к полноценному участию в традиционных программах физической реабилитации при наличии слабости инспираторных и периферических мышц в качестве альтернативного метода повышения мышечной силы, физической работоспособности и улучшения качества жизни можно рассмотреть назначение нейромышечной электростимуляции диафрагмы и/или мышц нижних конечностей при отсутствии противопоказаний, учета физической и когнитивной функций пациента и соответствия этого метода целям реабилитации конкретного пациента (по показаниям)* [617, 618].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

• Наблюдение в первичном звене оказания медицинской помощи рекомендуется осуществлять у стабильных пациентов, получающих оптимальное лечение для долгосрочного наблюдения, оценки эффективности лечения, прогрессирования заболевания и приверженности к терапии [619, 620].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Считается, что в большинстве случаев ХСН вполне достаточно наблюдения под контролем врачей общей практики при условии, что последние обладают соответствующими знаниями и опытом в ведении таких пациентов. Однако если у пациента, несмотря на прием стандартной терапии по поводу ХСН, сохраняются те или иные симптомы, к его ведению следует подключать врача-кардиолога. На сегодняшний день наиболее эффективной представляется схема ведения пациента с ХСН, основанная на тесном взаимодействии врача общей практики и врача-кардиолога. Большое значение имеет ознакомление пациентов и их родственников с основными аспектами течения заболевания, методами лечения, основными показаниями к терапии, принципами дозирования и ожидаемыми эффектами препаратов, а также возможными побочными эффектами. Не менее важным является обучение пациентов навыкам контроля симптомов заболевания и своевременному распознаванию начинающейся декомпенсации. Следует объяснить необходимость в ежедневном взвешивании, что позволяет пациентам самостоятельно корректировать дозу диуретиков.*

• Рекомендуется включать пациентов в мультидисциплинарные программы лечения для снижения риска госпитализаций по поводу ХСН и смертности [561, 571, 581, 621].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Наблюдение за пациентами с ХСН в амбулаторных условиях должно осуществляться с использованием комплексного подхода при участии кардиологов, терапевтов, врачей смежных специальностей и медсестер. Необходима организация регулярных визитов пациента к врачу с целью мониторинга клинико-лабораторных параметров, оптимизации медикаментозного лечения, раннего выявления признаков прогрессирования заболевания, а также формирования приверженности пациентов к терапии. Частота визитов зависит от тяжести заболевания, кроме того, пожилые пациенты могут извлечь пользу от более частого посещения специалиста.*

У пациентов без клинических проявлений ХСН, но с высоким риском ее развития доказаны эффекты ряда стратегий для профилактики развития ХСН. Лечение сердечно-сосудистых заболеваний и состояний с высоким риском развития ХСН осуществляется в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (см. раздел 1.4. комментарии к классификации ХСН).

• Пациентам с АГ рекомендуется лечение АГ для предотвращения или отсрочки развития СН и для предотвращения госпитализаций из-за ХСН [622-625].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *В исследовании SPRINT продемонстрировано снижение риска развития ХСН на 38% в группе интенсивного лечения АГ по сравнению со стандартным подходом* [626].

• Пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском или сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуются статины для предотвращения или отсрочки развития СН и для предотвращения госпитализаций из-за ХСН [622, 623, 627].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с СД и высоким сердечно-сосудистым риском или сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендуются ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (канаглифлозин, дапаглифлозин**, эмпаглифлозин**) для предотвращения госпитализаций из-за ХСН [622, 623, 628-630].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

• Рекомендуется консультирование по поводу малоподвижного образа жизни, ожирения, курения, злоупотребления алкоголем для предотвращения или отсрочки развития ХСН [627, 628, 631-634].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

Стратегии ведения пациентов с высоким риском ХСН должны быть сохранены на предстадии СН.

Диспансерное наблюдение за пациентами с ХСН регламентируется приказом Минздрава России от

15 марта 2022г № 168н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми". В соответствии с данным приказом диспансерное наблюдение устанавливается в течение 3-х рабочих дней после: 1) установления диагноза при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях; 2) получения выписного эпикриза из медицинской карты стационарного больного по результатам оказания медицинской помощи в стационарных условиях.

В Приложение № 1 к Порядку проведения диспансерного наблюдения за взрослыми, утвержденному приказом Минздрава России от 15 марта 2022г № 168н, отмечено, что диспансерное наблюдение врачом-терапевтом осуществляется при ХСН 1-2а стадии, I-II ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) и ФВ ЛЖ ⩾40%, за исключением сочетания с СД и (или) ХБП 4 и выше стадии. Минимальная периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) — не реже 2 раз в год.

Комментарии. *В связи с обновлением классификации ХСН до внесения изменений в приказ № 168н определение модели пациента для диспансерного наблюдения врачом-терапевтом или врачом-кардиологом основывается на ФК по NYHA и ФВ ЛЖ.*

• Пациентам с ХСНунФВ и ХСНсФВ при проведении диспансерного наблюдения рекомендуется контролировать следующие показатели состояния здоровья: вес (индекс массы тела), окружность талии, статус курения; АД, ЧСС; общетерапевтический биохимический анализ крови (с расчетной СКФ (не реже 1 раза в год); уровень эритроцитов, гемоглобина (общий (клинический) анализ крови) (не реже 1 раза в год); пациентам при терапии варфарином — международное нормализованное отношение (не реже 2 раз в год); уровень NT-proBNP (не реже 1 раза в 2 года); отсутствие признаков прогрессирования заболевания по результатам ЭКГ (не реже 1 раз в год); отсутствие признаков застоя в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки (не реже 1 раза в год); отсутствие признаков прогрессирования заболевания по результатам ЭхоКГ — ФВ ЛЖ (не реже 2 раз в год); отсутствие жизнеугрожающих нарушений ритма сердца по данным мониторирования ЭКГ (не реже 1 раза в год)[6].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

В Приложении № 2 к Порядку проведения диспансерного наблюдения за взрослыми, утвержденному приказом Минздрава России от 15 марта 2022г № 168н отмечено, что диспансерное наблюдение врачом-кардиологом осуществляется при следующих заболеваниях, состояниях, функциональных расстройствах: ХСН 2Б-3 стадии и (или) с ФВ ЛЖ <40% и (или) III-IV ФК по NYHA, ХСН 1-2а стадии и I-II ФК NYHA и ФВ ЛЖ ⩾40% в сочетании с СД и (или) ХБП 4 и 5 стадии. Минимальная периодичность диспансерных приемов (осмотров, консультаций) — не реже 2 раз в год.

Комментарии. *В связи с обновлением классификации ХСН до внесения изменений в приказ № 168н определение модели пациента для диспансерного наблюдения врачом-терапевтом или врачом-кардиологом основывается на ФК по NYHA и ФВ.*

• Пациентам с ХСНнФВ при проведении диспансерного наблюдения рекомендуется контролировать следующие показатели состояния здоровья: вес (индекс массы тела), окружность талии, статус курения; АД, ЧСС; общетерапевтический биохимический анализ крови (с расчетной СКФ) (не реже 2 раз в год); клинический анализ крови (не реже 2 раз в год); пациентам при терапии варфарином — международное нормализованное отношение (не реже 2 раз в год); NT-proBNP (не реже 1 раза в 2 года); ЭКГ (не реже 1 раза в год); рентгенография органов грудной клетки (не реже 1 раза в год); ЭхоКГ (не реже 2 раз в год); мониторирование ЭКГ (не реже 1 раза в год)[6].

ЕОК нет (УУР С, УДД 5)

6. Организация оказания медицинской помощи

Показания для госпитализации в медицинскую организацию (экстренная, стационар):

• С целью снижения риска общей, сердечно-сосудистой смертности и профилактики риска ВСС рекомендуется госпитализация пациентов с декомпенсацией СН, нестабильностью гемодинамики и наличии жизнеугрожающих нарушений ритма [635-642].

ЕОК IC (УРР В, УДД 3)

Комментарии. *К жизнеугрожающим состояниям при декомпенсации СН относятся отек лёгких, купированный или не купированный на догоспитальном этапе, кардиогенный шок, выраженное снижение переносимости физических нагрузок, гипотония (САД <90 мм рт.ст.) и высокий риск острой левожелудочковой недостаточности, АГ (САД >180 мм рт.ст.) или пароксизмальные нарушения ритма с явлениями декомпенсации хотя бы по одному кругу кровообращения, частота дыхания >25/мин, ЧСС <40 или >130 уд./мин, жизнеугрожающие нарушения ритма, или потребность удвоения внутривенных петлевых диуретиков без эффективного диуретического ответа, а также необходимость в интубации, наличие симптомов гипоперфузии, сатурация кислородом (SpO_2) <90% (несмотря на терапию кислородом), использование дополнительного усиления дыхательных мышц.*

• Наличие одного из следующих признаков: частота дыхания >25/мин; участие в дыхании вспомогательной мускулатуры; отек легких; ЧСС <50 уд./мин, ЧСС >130 уд./мин; атриовентрикулярная блокада 2-3 степени; САД <90 мм рт.ст.; насыщение крови кислородом <90%, несмотря на обеспечение кислоро-

[6] Приказ Минздрава России от 15 марта 2022 № 168н "Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми".

дом; признаки гипоперфузии (олигурия, холодные кожные покровы, нарушение сознания) [643].

ЕОК IC (УРР C, УДД 5)

• Критерии перевода пациента из отделения реанимации и интенсивной терапии в кардиологическое отделение: купирование отека легких; отсутствие признаков гипоксемии; наличие адекватного диуреза; отсутствие инотропной поддержки в течение предыдущих 6 ч [643].

ЕОК IC (УРР C, УДД 5)

Показания к выписке пациента из медицинской организации (стационар):

• Пациентам с ХСН, у которых купированы симптомы декомпенсации СН и достигнута стабилизация показателей гемодинамики, подтвержденных клинически, инструментально и лабораторно, рекомендуется выписка из стационара для дальнейшего наблюдения и лечения на амбулаторном этапе [621, 644-647].

ЕОК IC (УРР A, УДД 1)

• Стабильная гемодинамика; отсутствие нарушений электролитного обмена; отсутствие таких проявлений декомпенсации ХСН как отеки, ортопноэ, набухание шейных вен; снижение уровня NT-proBNP; отсутствие значимого асцита; отсутствие признаков застоя жидкости в полостях; стабильная почечная функция в течение предыдущих 24 ч на фоне перорального приема диуретиков [643].

ЕОК IC (УРР C, УДД 5)

Система медицинской помощи пациентам с ХСН

• Рекомендуется формирование специализированной медицинской помощи пациентам с ХСН с целью снижения рисков общей, сердечно-сосудистой и внезапной смерти [648-654].

ЕОК IC (УРР A, УДД 3)

Комментарии. *Данная форма медицинской помощи позволяет снизить основные затраты на ведение пациентов с ХСН с достоверным снижением числа госпитализаций и стоимости сопровождения пациента медицинскими работниками на амбулаторном этапе. На сегодня приоритет отдается тактике более тщательной подготовки к выписке пациента после декомпенсации ХСН с последующим наблюдением врача-кардиолога специалиста по ХСН в специализированном амбулаторном центре ХСН с параллельным наблюдением на дому с помощью активных осмотров (медсестринская помощь) и телефонного или телемедицинского мониторингов* [620, 645, 655-660].

• Рекомендуется ведение пациентов с ХСН врачами-кардиологами в комплексе со специализированной мультидисциплинарной командой в стационаре с дальнейшим ведением пациента в условиях амбулаторного наблюдения врачом-кардиологом и патронажными сестрами маломобильных пациентов, с проведением телефонного контроля для снижения риска смертельных исходов [619, 645, 648-665].

ЕОК IA (УРР A, УДД 1)

Комментарии. *Эффективной моделью лечения пациентов с ХСН является создание центра ХСН. Проведение большого числа мета-анализов, которые включали в себя от 9 до 53 РКИ (12356 пациентов) показало, что только ведение пациента на этапах "бесшовного" сопровождения мультидисциплинарной командой в условиях стационара и амбулаторно кардиологами в содружестве с патронажными сестрами позволяет снизить на 20%, как риски общей смертности, так и регоспитализации. Стратегии, в которых использовался только телефонный контакт с рекомендациями посещения своего лечащего врача в случае ухудшения состояния, снижали число госпитализаций по поводу ХСН, но не влияли на смертность и госпитализации по любому поводу. Система медицинского сопровождения пациентов стационарно в комбинации с амбулаторным контролем врачами-кардиологами позволяет сохранить более высокую приверженность к терапии, которая подтверждается снижением риска повторных госпитализаций, снижением рисков общей и сердечно-сосудистой смертности* [652].

Показания к консультации пациента в медицинской организации третьего уровня для решения вопросов пересадки сердца, имплантации вспомогательных устройств кровообращения:

• Тяжелые и персистирующие симптомы ХСН (III или IV ФК); ФВ ЛЖ ⩽30%, рефрактерная к терапии; изолированная недостаточность ПЖ или неоперабельные клапанные нарушения; или врожденная патология, или персистирующий высокий (или нарастающий) уровень BNP или NT-proBNP и тяжелая диастолическая дисфункция или структурная патология ЛЖ по определению СН с умеренно-сниженной ФВ или СН с низкой ФВ.

• Эпизоды застоя в малом круге кровообращения или системного застоя, требующие высоких доз внутривенно вводимых диуретиков (или комбинации диуретиков), или эпизоды низкого сердечного выброса, требующие инотропных или вазоактивных препаратов, или злокачественные аритмии, приводящие к неплановому визиту или госпитализации в течение последних 12 мес.

• Выраженное ограничение физической активности с неспособностью пройти >300 м при выполнении теста с 6-минутной ходьбой или VO_2peak <12-14 мл/кг/мин, имеющее сердечное происхождение [643].

ЕОК нет (УРР C, УДД 5)

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

7.1. Факторы, влияющие на исход заболевания или состояния

Высокая смертность от ХСН обусловлена, в первую очередь, сердечно-сосудистыми причинами,

в т.ч. прогрессированием ХСН. Повторные госпитализации по поводу ОДСН являются самым мощным предиктором летального исхода [666, 667].

По данным регистра OPTIMIZE-HF 29,9% пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и 29,2% с ФВ ⩾40% госпитализируются повторно в течение 90 дней после выписки [668].

Основными некардиальными причинами декомпенсации ХСН являются инфекции, неприверженность к медикаментозной терапии, несоблюдение водно-солевого режима, злоупотребление алкоголем, прием НПВП, кортикостероидов, препаратов с отрицательным инотропным или кардиотоксичным эффектом.

Инфекции. До 38% декомпенсаций ХСН, потребовавших госпитализации, обусловлены различными инфекционными заболеваниями, в т.ч. респираторными инфекциями — в 15,3-20% случаев [669, 670].

Частота госпитализации пациентов с ХСН значимо повышается во время сезонного гриппа [671].

Кроме того, наличие респираторной инфекции, включая пневмонию, является предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с декомпенсацией ХСН [670, 671].

Учитывая связь этих заболеваний, есть основания полагать, что, воздействуя на респираторные инфекции, можно повлиять на течение ХСН. В первую очередь это относится к гриппу и пневмококковой инфекции, против которых имеются дешевые и доступные вакцины. К настоящему времени отсутствуют завершенные РКИ, в которых бы изучалась эффективность такой иммунизации пациентов с ХСН. Тем не менее, результаты большинства обсервационных работ свидетельствуют о положительном влиянии использования противогрипозных и противопнемококковых вакцин [672-675].

В наиболее крупном Датском национальном когортном исследовании, включившем 134048 пациентов с ХСН, ежегодная вакцинация против гриппа сопровождалась снижением риска смерти как от сердечно-сосудистых, так и всех причин на 19%. Наиболее выраженным был эффект в случае вакцинации в начале сезона гриппа (сентябрь-октябрь) [675].

Данных о влиянии противопневмококковой вакцинации на течение СН еще меньше. РКИ также не проводились. В 2020г опубликован метаанализ, включивший 7 обсервационных исследований, по данным которого противопневмококковая вакцинация была ассоциирована с 22% снижением риска смерти у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в т.ч. СН, или с очень высоким риском их развития. В заключение авторы подчеркнули, что из-за дизайна исследования, а также серьезного риска систематической ошибки в трех из включенных исследований, уровень достоверности результатов снижается [676].

• Противогриппозная и противопневмококковая вакцинация рекомендуются всем пациентам ХСН (при отсутствии противопоказаний) для снижения риска смерти [672-676].

ЕОК нет (УУР В, УДД 3)

Прием НПВП. НПВП, блокируя компенсаторно повышенный синтез простогландинов у пациентов с СН, повышают сосудистое сопротивление и снижают почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и натрийурез [677, 678].

Эти механизмы вызывают задержку натрия и жидкости, что повышает риск развития декомпенсации СН [259, 679].

Метаанализ обсервационных исследований, опубликованный в 2016г, подтвердил негативное влияние НПВП на течение ХСН. Максимальное повышение риска декомпенсации ХСН наблюдалось при использовании неселективных НПВП, при применении ингибиторов ЦОГ-2 это повышение было меньше и не достигало статистической достоверности. В то же время авторы подчеркнули, что такая разница могла быть обусловлена статистической ошибкой из-за малого количества исследований с ингибиторами ЦОГ-2 [680].

Водно-солевой режим. Проведенные исследования не подтвердили необходимость жесткого ограничения потребления воды и соли [681-685].

В то же время дизайн и мощность исследований не позволяют сформулировать четкие рекомендации с указанием класса и уровнем доказанности. Тем не менее, пациентам с ХСН следует контролировать объем потребляемой жидкости (1,5-2 л/сут.) и соли (не >6 г/сут.).

Алкоголь. Алкоголь строго запрещен только для пациентов с алкогольной кардиопатией. Для всех остальных пациентов с ХСН ограничение приема алкоголя имеет вид обычных рекомендаций — не >20 мл чистого спирта в день для мужчины и 10 мл — для женщины [686].

7.2. Тяжелая (далеко зашедшая, выраженная, конечная) сердечная недостаточность

Тяжелая (далеко зашедшая, выраженная, конечная) СН — этап течения СН, при котором клиническая симптоматика сохраняется или прогрессирует на фоне максимальной терапии. На данном этапе резко повышается частота госпитализаций пациентов в стационар и сердечно-сосудистая смертность. У подавляющего большинства больных тяжелая СН развивается на фоне сниженной ФВ ЛЖ, однако это не является обязательным.

Критерии тяжелой СН приведены в таблице 12 [687].

• Пациентам с тяжелой СН и сохраняющимся застоем при отсутствии противопоказаний для уменьшения клинических симптомов может быть

Таблица 12

Критерии тяжелой СН (необходимо наличие составляющих из всех пунктов) [687]

1. Наличие значимых клинических симптомов СН не ниже III ФК, несмотря на проводимую ОМТ
2. Тяжелые структурные или функциональные изменения в сердце (минимум один критерий из перечисленных ниже): – ФВ ЛЖ ≤30%; – изолированная правожелудочковая недостаточность; – неоперабельная патология клапанного аппарата сердца; – неоперабельный врожденный порок сердца; – стабильно высокие уровни BNP/NT-proBNP и тяжелая диастолическая дисфункция ЛЖ или другие структурно-функциональные изменения, ассоциированные с ХСНсФВ
3. Эпизоды ОДСН, потребовавшие в/в назначения высоких доз диуретических средств или инотропных средств или вазопрессоров или тяжелые нарушения сердечного ритма с как минимум однократной госпитализацией в течение последних 12 мес.
4. Значимое снижение переносимости физической нагрузки, определяемое как невозможность проведения теста с 6-минутной ходьбой или его дистанция <300 м или pVO_2 <12 мл/кг/мин или <50% от предсказанных значений, связанные с кардиальными причинами

Сокращения: ЛЖ — левый желудочек, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СН — сердечная недостаточность, ХСНсФВ — СН с сохраненной ФВ ЛЖ, ФВ — фракция выброса, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, pVO_2 — парциальное давление кислорода в смешанной венозной крови.

рекомендовано удвоение дозы петлевых диуретиков и/или добавление к схеме лечения тиазидных диуретиков [441, 688].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с тяжелой СН и рефрактерностью к диуретической терапии для уменьшения клинических симптомов может быть рекомендовано проведение ультрафильтрации крови [689, 690].

ЕОК IIbC (УУР A, УДД 2)

• Пациентам с тяжелой СН рекомендуется рассмотреть возможность амбулаторного наблюдения в специализированных кабинетах для лечения пациентов с СН [691, 692].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 2)

• Пациентам с тяжелой СН при отсутствии возможности пересадки сердца или имплантации систем вспомогательного кровообращения для уменьшения клинических симптомов может быть рекомендовано назначение инотропных средств [693, 694].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с тяжелой СН рекомендована консультация сердечно-сосудистого хирурга для решения вопроса о целесообразности трансплантации сердца или имплантации систем вспомогательного кровообращения [695].

ЕОК IIaA (УУР A, УДД 2)

• Пациентам с тяжелой СН рекомендована консультация специалиста по паллиативной медицине [696].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

7.3. Острая декомпенсация сердечной недостаточности

ОСН — клинический синдром, характеризующийся быстрым возникновением или утяжелением симптомов и признаков, характерных для нарушенной функции сердца. ОСН — угрожающее жизни состояние, требующее немедленного медицинского вмешательства и в большинстве случаев неотложной госпитализации. Под ОДСН понимают быстрое нарастание тяжести клинических проявлений (одышки, выраженности артериальной гипоксемии, возникновение артериальной гипотонии), ставшее причиной срочного обращения за медицинской помощью и экстренной госпитализации у пациента, уже страдающего ХСН.

7.3.1. Клинические проявления, классификация и патогенез ОСН/ОДСН

Клинические проявления ОДСН многообразны, но в целом сводятся к двум вариантам — наличию признаков застоя и/или гипоперфузии.

Признаки застоя по малому кругу кровообращения возникают за счет повышения давления в капиллярах легких и по тяжести клинических проявлений варьируют от слабости и утомляемости до развернутой картины отека легких. К типичным признакам относится также ортопноэ, пароксизмальная одышка по ночам, влажные незвонкие хрипы при аускультации обоих легких и характерные изменения на рентгенограмме грудной клетки. Признаки застоя по большому кругу кровообращения включают растяжения вен шеи, увеличение печени, гепатоюгулярный рефлюкс, симптомы застоя в пищеварительном тракте, двусторонние периферические отеки, асцит. Быстро нарастающий застой по большому кругу кровообращения может сопровождаться болезненностью в правых отделах живота за счет растяжения капсулы печени.

Признаки застоя (в особенности по малому кругу кровообращения) не всегда свидетельствуют о накоплении жидкости (перегрузке жидкостью). Они могут возникать из-за быстрого перераспределения крови за счет изменения тонуса сосудов.

Проявления гипоперфузии являются следствием низкого сердечного выброса и по тяжести клини-

Таблица 13

Классификация клинической тяжести острой декомпенсации ХСН

Класс	Периферическая гипоперфузия (температура кожных покровов)	Влажные незвонкие хрипы в легких при аускультации
1 (A)	нет ("теплые")	нет ("сухие")
2 (B)	нет ("теплые")	есть ("влажные")
3 (L)	есть ("холодные")	нет ("сухие")
4 (C)	есть ("холодные")	есть ("влажные")

ческих проявлений варьируют от слабости и утомляемости до развернутой картины шока (холодные и влажные конечности, олигурия, спутанность сознания, слабое наполнение пульса). Гипоперфузия часто сочетается с артериальной гипотонией, но не может отмечаться и у пациентов с САД >90 мм рт.ст.

У пациента с ОДСН признаки застоя и гипоперфузии могут присутствовать как по-отдельности, так и одновременно, меняясь по ходу лечения.

При декомпенсации ХСН обычно имеется период постепенного утяжеления клинических проявлений с нарастанием задержки жидкости в организме. Однако при внезапном присоединении провоцирующего фактора (например, быстром повышении АД, возникновении тахиаритмии, ишемии миокарда) ОДСН может развиться у пациентов с компенсированной ХСН, не имеющих существенной задержки жидкости.

Наличие ОДСН не обязательно свидетельствует о низкой ФВ ЛЖ. При аналогичных клинических проявлениях ОДСН ФВ ЛЖ может оказаться как сниженной (⩽40%), так и умеренно сниженной (ФВ 41-49%) и даже сохраненной (⩾50%). При любых клинических проявлениях ОСН/ОДСН не исключено преобладание диастолической дисфункции ЛЖ. Эти обстоятельства следует учитывать при выборе способов лечения, в частности при принятии решения о применении кардиотонических лекарственных средств

• У пациентов с ОСН/ОДСН рекомендуется использовать шкалу клинической оценки гемодинамического профиля, расширенную за счет учета совокупности признаков застоя и гипоперфузии, в т.ч. для выбора начального лечения ОСН/ОДСН [697].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3) (УУР C, УДД 3) (табл. 13).

7.3.2. Диагностика ОДСН

• У всех пациентов с подозрением на ОДСН рекомендуется учитывать данные анамнеза и выполнить физикальное обследование для оценки тяжести состояния [698].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

• Пациентам с ОДСН рекомендуется оценить наличие и выраженность одышки, возможность лежать горизонтально (наличие ортопноэ), участие в акте дыхания вспомогательных мышц, частота дыхательных движений (ЧДД), выраженность гипоксемии (цианоза), определить систолическое и диастолическое АД, оценить ЧСС и характер сердечного ритма, температуру тела, наличие и выраженность признаков периферической гипоперфузии (холодные кожные покровы, слабое наполнение пульса, заторможенность, адинамия), наличие и выраженность чрезмерного накопления жидкости и застоя (влажные незвонкие хрипы в легких, растяжение шейных вен, двусторонние периферические отеки, увеличенная печень, асцит, гидроторакс, гидроперикард) для верификации диагноза и определения тяжести состояния [798].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

• Прицельная рентгенография грудной клетки рекомендуется всем пациентам с ОДСН для выявления венозного застоя в легких, плеврального выпота, верификации отека легких и дифференциальной диагностики [699].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

• ЭхоКГ рекомендуется пациентам с ОДСН в первые 24-48 ч госпитализации для выявления заболеваний, лежащих в основе ОДСН, механизма развития ОДСН и для дифференциальной диагностики [700-704].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Пациентам с ОДСН при развитии шока, подозрении на остро возникшее нарушение внутрисердечной гемодинамики или расслоение аорты ЭхоКГ рекомендована к выполнению немедленно для выявления заболеваний, лежащих в основе ОДСН, механизма развития ОДСН и для дифференциальной диагностики.*

• Трансторакальное ультразвуковое исследование легких рекомендуется использовать у пациентов с ОДСН в ранние сроки после госпитализации для быстрого выявления признаков интерстициального отека и гидроторакса [705, 706].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 2)

• ЭКГ в 12 отведениях рекомендовано всем пациентам с ОДСН в максимально быстрые сроки для выявления нарушений ритма и проводимости и исключения ОКС [707, 708].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Наибольшее значение имеет выявление острой ишемии миокарда, указывающей на необходимость срочных вмешательств для восстановления*

коронарного кровотока у пациентов с ОКС, а также тахи- или брадиаритмий, способствующих возникновению ОДСН. Пациентам с ОДСН и подозрение на ОКС для диагностики данного состояния показано проведение коронарной ангиографии.

• Пациентам с ОДСН определение насыщения крови кислородом при анализе артериальной крови (исследование кислотно-основного состояния и газов крови) рекомендовано только в случаях, когда оксигенацию нельзя быстро оценить с помощью пульсовой оксиметрии или необходима точная оценка парциального давления кислорода и углекислого газа в крови (в частности, при наличии артериального катетера у пациентов с кардиогенным шоком) для определения тяжести состояния [709].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с отеком легких или ХОБЛ ОДСН рекомендуется использование венозной крови для определения pH, парциального давления углекислого газа и концентрации лактата (исследование кислотно-основного состояния и газов крови) [709].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с ОДСН и признаками гипоперфузии может быть рекомендовано использование венозной крови для определения концентрации лактата (исследование кислотно-основного состояния и газов крови) [709].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

• Инвазивная оценка показателей гемодинамики при катетеризации легочной артерии для диагностики ОДСН всем пациентам не рекомендуется [709].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Проведение инвазивной оценки гемодинамики рекомендовано только у гемодинамически нестабильных пациентов при необходимости выявления механизма декомпенсации [709].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

• Катетеризация артерий или центральных вен пациентам с ОДСН для диагностических целей не рекомендована [709].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Для всех пациентов рекомендовано определение в крови уровня креатинина (с вычислением клиренса креатинина или СКФ), для выявления поражения других органов и систем организма и определения возможной тактики лечения [710].

ЕОК IA (УУР B, УДД 2)

• Для всех пациентов рекомендовано выполнение развернутого общего анализа крови, определение в крови мочевины (или остаточного азота), калия, натрия, глюкозы, билирубина и печеночных ферментов (аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы) для выявления поражения других органов и систем организма и определения возможной тактики лечения [711-713].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Крайне важным представляется в максимально ранние сроки исключить те причины развития ОДСН, которые требуют специфической лечебной стратегии. В этой связи при подозрении на ТЭО целесообразно определение концентрации в крови D-димера, при подозрении на септическое состояние — определение концентрации в крови прокальцитонина* [714].

• У всех пациентов с ОДСН с подозрением на ОКС при поступлении в стационар с целью диагностики данного состояния для оценки прогноза может быть рекомендовано определение концентрации сердечных тропонинов T или I в крови [715-717].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 3)

Комментарии. *При ОДСН практически всегда данный показатель является повышенным, что объективно затрудняет постановку диагноза острого ИМ и далеко не всегда свидетельствует о наличии острого ИМ* [715-717].

• У всех пациентов с остро возникшей одышкой в максимально ранние сроки после госпитализации рекомендовано определение уровня в крови натрийуретических пептидов — BNP или NT-proBNP для подтверждения диагноза ОДСН [718-720].

ЕОК IA (УУР A, УДД 2)

Комментарии. *Это исследование рекомендовано для разграничения ОДСН и несердечных причин одышки, оценки тяжести ОДСН и ее прогноза при госпитализации, а также оценки прогноза ОДСН по изменению уровня этих биомаркеров перед выпиской. Следует отметить, что сниженные уровни натрийуретических пептидов могут наблюдаться у ряда пациентов с декомпенсированной СН в конечных стадиях, ожирением, крайне быстрым утяжелением клинической симптоматики, правожелудочковой недостаточностью. И, напротив, крайне высокие уровни натрийуретических пептидов могут определяться при ФП и тяжелой почечной дисфункции* [719].

• Пациентам с подозрением на ОДСН рекомендовано использование следующих уровней натрийуретических пептидов в крови для исключения диагноза ОДСН: BNP <100 пг/мл, NT-proBNP <300 пг/мл [718-721].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *В пользу ОДСН свидетельствует концентрация BNP в крови >400 пг/мл; NT-proBNP >450 пг/мл у пациентов моложе 55 лет, >900 пг/мл у пациентов 55-75 лет и >1800 пг/мл у пациентов старше 75 лет* [719, 722].

• Пациентам с ОДСН во время госпитализации до момента выписки из стационара для снижения выраженности клинических симптомов и уменьшения риска повторных госпитализаций рекомендовано выявление возможного дефицита железа, определяемого как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл или концентрация ферритина

в сыворотке 100-299 нг/мл и насыщение трансферрина <20% [408].

ЕОК IIaB (УУР С, УДД 3)

7.3.3. Биомаркеры для оценки прогноза или дополнительной стратификации риска пациентов ОДСН

• Стратификация риска может быть рекомендована пациентам с ОДСН в ранние сроки заболевания, в разные сроки стационарного лечения и при выписке для определения подхода к лечению пациента, принятия решения о возможности его перемещения внутри стационара и сроках безопасной выписки на амбулаторное лечение [62, 703, 724, 729-731].

ЕОК IIbB (УУР А, УДД 3)

• Определение концентрации в BNP или NT-proBNP пациентам с ОДСН для определения прогноза рекомендуется при поступлении, при выписке, а также на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи [62, 697, 718, 723-725].

ЕОК IA (УУР А, УДД 3)

Комментарии. *Снижение уровня BNP/NT-proBNP к выписке сопряжено с более низкой смертностью и частотой повторных госпитализаций в ближайшие 6 мес. Прогностическое значение BNP непосредственно при поступлении в стационар невелико* [62, 697, 718, 723-725].

7.4. Лечение острой декомпенсации сердечной недостаточности

7.4.1. Цели лечения ОСН в стационаре

7.4.1.1. Этапы лечения ОДСН

Этапы лечения ОДСН представлены в таблице 14.

7.4.1.2. Подходы к первоначальному ведению ОДСН

• Пациентам с ОДСН после госпитализации для улучшения клинических исходов рекомендуется начать в максимально короткие сроки и осуществлять одновременно проведение клинической оценки, обследования и лечения [709].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• При первоначальной оценке состояния пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов помимо скорейшей постановки диагноза и дифференциальной диагностики рекомендовано выявление факторов, провоцирующих и/или усугубляющих ОДСН, а также сопутствующих заболеваний и состояний, угрожающих жизни пациента [709].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов лечебное воздействие на факторы, провоцирующие и/или усугубляющие течение ОДСН, а также угрожающие жизни сопутствующие заболевания и состояния рекомендовано осуществлять как можно быстрее наряду с устранением клинических проявлений ОДСН [709].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН при насыщении крови кислородом <90% по данным пульсовой оксиметрии или парциальным давлением кислорода в артериальной крови <60 мм рт.ст. для коррекции гипоксемии рекомендована оксигенотерапия [727].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *При необходимости концентрация кислорода в дыхательной смеси может быть увеличена до 100%. При проведении оксигенотерапии рекомендуется контролировать насыщение крови кислородом с помощью пульсовой оксиметрии и избегать гипероксии, особенно у больных с ХОБЛ.*

• У пациентов с ОДСН и дыхательной недостаточностью (ЧДД >25/мин, насыщение крови кислородом <90% по данным пульсовой оксиметрии), а также при отеке легких для уменьшения выраженности дыхательных расстройств и снижения потребности в искусственной вентиляции легких с интубацией трахеи рекомендуется скорейшее начало неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ), осуществляемой на фоне спонтанного дыхания [727-730].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 1)

Комментарии. *Под НИВЛ понимают проведение респираторной поддержки без выполнения интубации трахеи, катетеризации трахеи или трахеостомии, где взаимосвязь пациент-респиратор осуществляется при помощи плотно подогнанных носовых и лицевых масок. В качестве методов НИВЛ при ОДСН рекомендуются дыхание под постоянным положительным давлением (CPAP) или двухуровневая дыхательная поддержка (BiPAP). У пациентов с гиперкапнией и ацидозом (в типичном случае имеющих ХОБЛ) при наличии показаний к вспомогательной вентиляции легких для поддержки вдоха рекомендуется BiPAP. Применение CPAP/BiPAP не рекомендуется при артериальной гипотонии.*

При необходимости концентрация кислорода в дыхательной смеси может быть увеличена до 100%. При НИВЛ следует контролировать уровень АД и насыщение крови кислородом с помощью пульсовой оксиметрии, стремясь избежать гипероксии, особенно у больных с ХОБЛ.

• У пациентов с остановкой кровообращения или дыхания, комой, прогрессирующими нарушениями сознания, прогрессирующим утяжелением дыхательной недостаточности с нарастанием гипоксемии (парциальное давление кислорода в артериальной крови <60 мм рт.ст. или 8,0 кПа), гиперкапнии (парциальное давление углекислого газа в артериальной крови >50 мм рт.ст. или 6,65 кПа) и ацидоза (pH <7,35) на фоне НИВЛ, необходимостью защиты дыхательных путей, сохраняющейся нестабильностью гемодинамики, возбуждением или непереносимостью НИВЛ с нарастанием тяжести дыхательной недостаточности, а также при невозможности плотного прилегания маски для улучшения клинических

Таблица 14

Этапы лечения ОДСН

Цели лечения	Вмешательства
Первоначальное лечение [709]	
— Определить этиологию — Уменьшить выраженность симптомов — Уменьшить выраженность застоя и улучшить перфузию органов — Восстановить оксигенацию — Ограничить повреждение органов — Предупредить ТЭО	— Мониторирование жизненно важных функций, выраженности симптомов и признаков ОДСН — Госпитализация в отделение неотложной терапии — Начало поддержки кровообращения и дыхания (в зависимости от показаний вазодилататоры, кардиотонические препараты, вазопрессорные средства, диуретики, оксигенотерапия)
Дальнейшее лечение в стационаре [709, 726]	
— Определить этиологию — Уменьшить выраженность симптомов и признаков — Ограничить повреждение органов — Предупредить ТЭО	— Начать лечение, направленное на причину ОДСН и существенные сопутствующие заболевания — Тировать лечение для контроля симптомов и уменьшения выраженности застоя, устранить гипоперфузию и оптимизировать АД — Начать и титровать медикаментозное лечение, направленное на улучшение течения и прогноза заболевания — Рассмотреть целесообразность имплантации устройств у соответствующих пациентов
Лечение в стационаре перед выпиской и длительное амбулаторное лечение	
— Уменьшить выраженность симптомов и улучшить качество жизни — Добиться устранения застоя — Предотвратить повторную госпитализацию — Улучшить выживаемость	— Начать и титровать медикаментозное лечение, направленное на улучшение течения и прогноза заболевания — При необходимости использовать устройства, позволяющие улучшить течение и прогноз заболевания — Разработать план лечения пациента, определив кто и когда будет осуществлять наблюдение за пациентом, план титрования и мониторирования медикаментозной терапии, план контроля функционирования имплантированных устройств — Включение пациента в программу по лечению ХСН

Сокращения: АД — артериальное давление, ОДСН — острая декомпенсация сердечной недостаточности, ТЭО — тромбоэмболические осложнения, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

исходов рекомендуется интубация трахеи с искусственной вентиляцией легких [731].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с ОДСН для контроля диуреза рутинная установка мочевого катетера не рекомендуется [732].

ЕОК IIIC (УУР C, УДД 5)

• Пациентам с ОДСН и признаками накопления жидкости (перегрузки жидкостью), не имеющих выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии, для улучшения клинического состояния рекомендуется скорейшее внутривенное введение петлевых диуретиков [733-737].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с ОДСН в случаях, когда накопление жидкости (перегрузка жидкостью) не предполагается, и единственным механизмом декомпенсации представляется остро возникшее перераспределение крови (например, гипертонический криз у пациентов, до этого эпизода не имевших проявлений СН, нарушенной сократительной способности ЛЖ и патологии клапанов сердца) внутривенное введение фуросемида** не рекомендуется [733].

ЕОК IB (УУР C, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН с САД >110 мм рт.ст., не имеющих признаков гипоперфузии, для облегчения симптомов (прежде всего одышки) и уменьшения застоя в легких может быть рекомендовано внутривенное введение периферических вазодилататоров [738-741].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *Когда задержки жидкости не предполагается и нет артериальной гипотонии (например, при наличии АГ в момент госпитализации у до этого компенсированных пациентов) рекомендуется использование периферических вазодилататоров и крайняя осторожность в выборе дозы мочегонного (или возможный отказ от их использования).*

• У пациентов с ОДСН с ФП/ТП для устранения тахисистолии рекомендуются β-АБ [742].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Использование β-АБ при ОДСН требует осторожности, особенно у пациентов с артериальной гипотонией, признаками выраженного накопления жидкости, низкой ФВ ЛЖ. В идеале решение о применении β-АБ стоит принимать, убедившись в отсутствии выраженных нарушений сократительной способности ЛЖ.*

• У пациентов с ОДСН с ФП/ТП для устранения тахисистолии и противопоказаниями к β-АБ, недостаточной эффективности β-АБ или невозможностью использовать β-АБ в надлежащей дозе рекомендуется внутривенное введение дигоксина** для устранения тахисистолии [742].

ЕОК IIaC (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН с ФП/ТП для устранения тахисистолии и противопоказаниями к β-АБ,

недостаточной эффективности β-АБ или невозможностью использовать β-АБ в надлежащей дозе рекомендуется рассмотреть возможность внутривенного введения амиодарона** для устранения тахисистолии [743-745].

ЕОК IIbC (УУР А, УДД 2)

• Пациентам с ОДСН со сниженной ФВ ЛЖ для улучшения клинических исходов рекомендуется сохранить (или начать) лечение, оказывающее благоприятное влияние на прогноз [746-748].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

• У пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ ⩽40% рекомендовано назначение определенных (целевых) доз некоторых β-АБ (бисопролола**, карведилола** или метопролола** (таблетки с пролонгированным высвобождением/пролонгированного действия) при ХСН, карведилола или метопролола** при ИМ, иАПФ и у части пациентов антагонистов альдостерона (спиронолактона** или эплеренона) для улучшения прогноза [749].

ЕОК IC (УУР В, УДД 3)

Комментарии. *У пациентов с ОДСН при гиперкалиемии (концентрация калия в крови >5,5 ммоль/л) или тяжелой почечной недостаточности необходимы отмена, временное прекращение или снижение дозы препаратов, влияющих на РААС для улучшения клинических исходов. Пациентам с ОДСН после стабилизации показателей гемодинамики и улучшения функции почек рекомендовано возобновить (или начать) прием препаратов, влияющих на РААС с постепенным увеличением доз вплоть до целевых (или, если это не удалось, до максимально переносимых у данного пациента) для улучшения клинического состояния.*

• У пациентов с ОДСН при САД <85 мм рт.ст. и/или ЧСС <50 уд./мин рекомендуются отмена, временное прекращение или снижение дозы β-АБ для улучшения клинических исходов [750].

ЕОК IIaC (УУР В, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН и ФВ ЛЖ ⩽40%, получавших этот препарат ранее, рекомендуется сохранить прием валсартана+сакубитрила** при отсутствии противопоказаний для улучшения клинических исходов [203, 751].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН и ФВ ЛЖ ⩽40% после стабилизации гемодинамики (САД >100 мм рт.ст.) рекомендуется рассмотреть возможность начала титрования дозы валсартана+сакубитрила** для улучшения клинических исходов [203, 751].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН после стабилизации гемодинамики (САД >100 мм рт.ст.) рекомендуется рассмотреть возможность начала применения эмпаглифлозина** для улучшения клинических исходов [752, 753].

ЕОК IIaB (УУР А, УДД 2)

7.4.1.3. Оценка состояния пациента с ОДСН в период госпитализации. Критерии стабилизации и выписки

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется мониторировать ЧДД, насыщение крови кислородом с использованием пульсовой оксиметрии, ЧСС, состояние сердечного ритма, АД неинвазивными методами, ежедневно определять массу тела и тщательно учитывать объем введенной и выделенной жидкости [732, 754].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

Комментарии. *Интенсивность и выбор методов мониторирования должны зависеть от тяжести состояния больного. В ранние сроки лечения могут потребоваться:*

— мониторирование ЭКГ;

— оценка венозного и АД прямым методом и сердечного выброса (инвазивно или не инвазивно) у пациентов с сохраняющейся после начала лечения артериальной гипотонией;

— оценка давления заклинивания легочной артерии у пациентов с артериальной гипотонией и гипоперфузией на фоне лечения, когда отмечаются дисфункция ПЖ и ЛЖ, несоответствие ультразвуковых признаков клиническим проявлениям;

— оценка кислотно-щелочного состояния у пациентов с дыхательной недостаточностью или гемодинамической нестабильностью;

— оценка концентрации лактата в крови у пациентов с артериальной гипоксемией или гемодинамической нестабильностью (исходно и каждые 1-2 ч в ранние сроки лечения).

У пациентов с гемодинамической нестабильностью, подозрением на угрожающие жизни нарушения внутрисердечной гемодинамики или расслоение аорты рекомендуется срочная ЭхоКГ. Повторная ЭхоКГ не рекомендуется, кроме случаев, когда отмечено существенное утяжеление состояния больного.

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется ежедневно оценивать признаки, связанные с перегрузкой жидкостью (одышка, застойные хрипы в легких, периферические отеки, масса тела) и наличием гипоперфузии [732, 755-759].

ЕОК IC (УУР С, УДД 4)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре определение уровня креатинина, мочевины и электролитов в крови рекомендуется осуществлять как минимум один раз в 48 ч, а в случаях, когда проводится внутривенная терапия или используются средства, влияющие на РААС — ежедневно [732, 757, 758].

ЕОК IC (УУР С, УДД 5)

Комментарии. *В тяжелых случаях возможна более частая лабораторная оценка. Функция почек может быть нарушенной при госпитализации и в дальнейшем*

улучшиться или ухудшиться на фоне лечения мочегонными.

• У пациентов с ОДСН для определения прогноза перед выпиской из стационара рекомендуется повторно оценить концентрацию натрийуретических пептидов в крови [757, 759-761].

ЕОК IB (УУР C, УДД 5)

• У пациентов с ОДСН до выписки рекомендуется устранить накопление жидкости (перегрузку жидкостью) с учетом наличия симптомов и признаков задержки жидкости, динамики массы тела, динамики концентрации натрийуретических пептидов в крови, признаков гемоконцентрации и функции почек для снижения риска повторной госпитализации и смерти [757, 759, 761-763].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

• Пациентам с ОДСН перед выпиской для уменьшения риска повторных госпитализаций рекомендовано определение волемического статуса путем дистанционного диэлектрического исследования (ReDS) [764, 765].

ЕОК нет (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в период пребывания в стационаре рекомендуется использовать в качестве определяющего фактора для возможности перемещения между разными подразделениями стационара реакцию на лечение [755].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН для уменьшения клинической симптоматики и улучшения качества жизни после стабилизации клинического состояния рекомендовано парентеральное назначение фосфокреатина [766-774].

ЕОК нет (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с рецидивирующими эпизодами ОДСН для улучшения клинического состояния не рекомендована быстрая выписка или слишком быстрый перевод в подразделения с менее активным наблюдением и лечением пациентов [754].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Перед выпиской из стационара после лечения необходимо, чтобы пациент был гемодинамически стабильным, было ликвидировано накопление жидкости, а функция почек и клиническое состояние пациента на фоне приема пероральных препаратов оставались стабильными как минимум в ближайшие 24 ч.*

• Пациентам с ОДСН для улучшения клинических исходов рекомендуется проведение первого амбулаторного визита к врачу или другому медицинскому работнику, вовлеченному в оказание медицинской помощи подобным пациентам в первую неделю после выписки (альтернативный подход — звонок по телефону в первые 3 дня и визит в пределах 2 нед. после выписки) [660].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

• Для улучшения клинических исходов у пациентов с ХСН после эпизода ОДСН рекомендуется организация специализированной структуры, включающей врачей разных специальностей [775].

ЕОК IB (УУР A, УДД 1)

7.4.1.4. Стратегии лечения пациентов с ОДСН, направленные на уменьшение рецидивов и улучшение выживаемости

• У пациентов, переживших ОДСН, после выписки из стационара рекомендуется надлежащее лечение заболеваний и нарушений, осложнившихся ОДСН и/или способных спровоцировать новый эпизод декомпенсации для улучшения клинических исходов [760].

ЕОК IB (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *У пациентов, переживших ОДСН, после выписки из стационара рекомендуется поддержание нормального АД у пациентов с АГ, нормоволемии при ХСН, коррекция нарушений внутрисердечной гемодинамики, предотвращение пароксизмов тахиаритмии или эпизодов тахисистолии при сохраняющихся устойчивых нарушениях ритма сердца (ФП или ТП), адекватное лечение болезней легких и предотвращение повторных эпизодов легочной эмболии для улучшения клинических исходов.*

• Всем пациентам с ОДСН перед выпиской из стационара для уменьшения риска повторных госпитализаций и улучшения клинических исходов необходимо назначение пероральных лекарственных препаратов с доказанной эффективностью: β-АБ, иАПФ (при непереносимости — АРА) или валсартана+сакубитрила**; антагонистов альдостерона (спиронолактона** или эплеренона) и эмпаглифлозина** [747, 776].

ЕОК IC (УУР B, УДД 3)

Комментарии. *Подбор доз может быть начат после стабилизации показателей гемодинамики и при отсутствии других противопоказаний. У пациентов с ОДСН для улучшения клинических исходов в случае, если титрование доз этих препаратов не было завершено в стационаре, требуется его продолжение на амбулаторном этапе и соответствующие предписания должны быть даны при выписке* [750].

• Всем пациентам с ОДСН для уменьшения риска повторных госпитализаций и улучшения клинических исходов рекомендовано посещение специалиста амбулаторного этапа оказания медицинской помощи в течение 7-14 дней после выписки из стационара с целью оценки волемического статуса, переносимости лекарственной терапии и титрования доз медикаментозных средств [777, 778].

ЕОК IC (УУР A, УДД 3)

• У пациентов ХСН с ФВ ЛЖ ⩽40% и перенесенной ОДСН после выписки из стационара рекомендовано титрование вплоть до достижения целевых доз β-АБ, иАПФ/валсартана+сакубитрила** (при

Таблица 15

Периферические вазодилататоры, рекомендуемые для лечения ОДСН

Препарат	Скорость внутривенной инфузии	Основные побочные эффекты
Нитроглицерин**	Начальная доза 10-20 мкг/мин, при необходимости повышение до 166 мкг/мин	Артериальная гипотония, головная боль
Изосорбида динитрат**	Начальная доза 1 мг/ч, при необходимости повышение до 10 мг/ч	Артериальная гипотония, головная боль
Нитропруссида натрия дигидрат	Начальная доза 0,3 мкг/кг/мин, при необходимости повышение до 5 мкг/кг/мин	Артериальная гипотония, токсические эффекты изоцианата

непереносимости — АРА); антагонистов альдостерона (спиронолактона** или эплеренона), применение дапаглифлозина**/эмпаглифлозина** (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) для улучшения клинических исходов [749, 779].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с декомпенсацией ХСН, принимавших β-АБ, рекомендуется сохранение приема препаратов этой группы для улучшения клинических исходов, если нет выраженной брадикардии, атриовентрикулярных блокад высокой степени, симптомной артериальной гипотонии и гипоперфузии [540, 779].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 3)

• У пациентов с декомпенсацией ХСН, принимавших β-АБ, в ситуациях временного снижения дозы или прекращения приема β-АБ в момент госпитализации рекомендовано последующее возобновление титрования доз вплоть до целевой, когда состояние стабилизируется для улучшения клинических исходов [540, 779].

ЕОК IIaB (УУР A, УДД 3)

• Пациентам с ОДСН и ФВ ЛЖ <40% и отсутствием противопоказаний для уменьшения риска повторных госпитализаций может быть рекомендовано назначение эмпаглифлозина** (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) [758, 759].

ЕОК IIbB (УРР A, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинических симптомов и снижения риска повторных госпитализаций после выписки рекомендовано назначение железа карбоксимальтозата** (при дефиците железа, определяемым как концентрация ферритина в сыворотке <100 нг/мл или концентрация ферритина в сыворотке 100-299 нг/мл и насыщение трансферрина <20%) [408].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

7.4.1.5. Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с ОДСН

Наркотические анальгетики

• У пациентов с ОДСН для улучшения клинического состояния рутинное использование наркотических анальгетиков не рекомендуется [780, 781].

ЕОК IIIC (УУР A, УДД 3)

Комментарии. *Природные алкалоиды опия (опиоиды), такие как морфин**, в небольших исследованиях продемонстрировали способность уменьшать конечно-диастолическое давление в ЛЖ, постнагрузку, ЧСС и выраженность одышки. Подход к назначению наркотических анальгетиков при ОДСН должен быть индивидуализирован. Внутривенное введение морфина** может с осторожностью осуществляться у пациентов с выраженным болевым синдромом, выраженной одышкой (обычно при отеке легких) и возбуждением.*

Периферические вазодилататоры

• У пациентов с ОДСН с САД >110 мм рт.ст., не имеющих признаков гипоперфузии, для облегчения симптомов (прежде всего одышки) и уменьшения застоя в легких может быть рекомендовано внутривенное введение периферических вазодилататоров (табл. 15) [738].

ЕОК IIbB (УУР A, УДД 1)

Комментарии. *При внутривенном введении периферических вазодилататоров рекомендуется тщательный мониторинг клинической симптоматики, величины САД и титрование дозы, чтобы избежать артериальной гипотонии* [738]. *У пациентов с ОДСН и выраженной гипертрофии ЛЖ, выраженным аортальным стенозом применение периферических вазодилататоров должно осуществляться с крайней осторожностью и в целом не рекомендуется* [739, 782, 783]. *При непрерывном применении органических нитратов следует ожидать возникновения толерантности, требующей увеличения доз. Следует осуществлять внутривенную инфузию периферических вазодилататоров; в отдельных случаях (в частности, у пациентов с отеком легких на фоне очень высокого АД) возможно использование внутривенных болюсов нитроглицерина по 1-2 мг.*

Диуретики

• Пациентам с ОДСН и признаками накопления жидкости (перегрузки жидкостью), не имеющих выраженной артериальной гипотонии и признаков гипоперфузии, для улучшения клинического состояния рекомендуется скорейшее внутривенное введение петлевых диуретиков [735].

ЕОК IC (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Помимо увеличения экскреции солей и воды петлевые диуретики обладают некоторым вазо-*

Таблица 16

Дозы негликозидных инотропных средств

Препарат	Внутривенный болюс	Скорость внутривенной инфузии
Добутамин**	Нет	2-20 мкг/кг/мин
Допамин**	Нет	3-5 мкг/кг/мин (кардиотоник) >5 мкг/кг/мин (кардиотоник и вазопрессор)
Левосимендан**	Не рекомендуется	0,1 мкг/кг/мин, доза может быть увеличена до 0,2 мкг/кг/мин или уменьшена до 0,05 мкг/кг/мин

*дилатирующим эффектом, способствующим снижению преднагрузки, что может иметь значение у больных с острым застоем в легких/отеком легких. У пациентов, ранее не получавших петлевых диуретиков, для первого внутривенного введения рекомендуется доза фуросемида** 20-40 мг. У пациентов, хронически принимающих петлевые диуретики для лечения ХСН, рекомендуется начать лечение с внутривенного введения фуросемида** в суточной дозе, эквивалентной принимаемой дома, или в 2 раза превышающей принимаемую дома. Оптимальная кратность внутривенного введения фуросемида — 2-3 раза/сут. (возможна также внутривенная инфузия в соответствующей суточной дозе)* [735].

*Доза фуросемида** должна титроваться с учетом концентрации натрия в моче (адекватный ответ при уровне натрия в моче через 2 ч после внутривенного болюса выше 50-70 мэкв/л) и/или объема выделенной мочи (как минимум 100-150 мл/ч через 6 ч после внутривенного болюса). При недостаточном ответе рекомендуется удваивать дозу фуросемида** вплоть до 400-600 мг или до 1000 мг у больных с тяжелой почечной недостаточностью, а также дополнительно использовать тиазидный диуретик. При лечении диуретиками следует контролировать симптомы (выраженность задержки жидкости, появление признаков гипоперфузии), массу тела больного, объем выделяемой мочи, АД и наличие ортостатической гипотонии, концентрацию электролитов и креатинина в крови, появление признаков гемоконцентрации, чтобы избежать электролитных нарушений, выраженного ухудшения функции почек и дегидратации* [688, 710].

Оптимальный режим диуретической терапии и подход к дозированию препаратов пока не определены. Соответственно, в случаях, когда раннее назначение диуретиков возможно, рекомендуется использовать минимальные дозы, достаточные для достижения клинического эффекта, учитывая при выборе функцию почек и дозы, применяемые ранее. После получении эффекта дозу диуретиков рекомендуется постепенно уменьшать и после устранения задержки жидкости применять минимально возможную дозу, препятствующую появлению застоя.

• У пациентов с ОДСН до ликвидации признаков гипоперфузии использование диуретиков не рекомендуется [710].

ЕОК IIIB (УУР B, УДД 2)

• Пациентам с ОДСН и отеками, которые не уменьшаются при увеличении дозы фуросемида**, рекомендуется сочетать петлевой диуретик с тиазидным для увеличения эффективности диуретической терапии [737, 784, 785].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН и резистентными отеками на фоне увеличивающихся доз петлевых диуретиков, рекомендуется комбинация петлевых диуретиков (фуросемида** или торасемида) с тиазидными для улучшения клинической симптоматики с особенно тщательным наблюдением для предотвращения гипокалиемии, гипонатриемии, дисфункции почек и гиповолемии [747, 784, 786].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН и резистентными отеками на фоне увеличивающихся доз петлевых диуретиков может быть рекомендовано добавление ацетазоламида** для улучшения клинической симптоматики [786].

ЕОК IIbC (УУР A, УДД 2)

Негликозидные инотропные (кардиотонические) препараты

• При ОДСН у пациентов с сократительной дисфункцией ЛЖ и артериальной гипотонией (САД <90 мм рт.ст.) и/или признаками гипоперфузии на фоне адекватного давления заполнения желудочков сердца (отсутствия гиповолемии) может быть рекомендовано краткосрочное внутривенное введение негликозидных инотропных (кардиотонических) препаратов для увеличения сердечного выброса, повышения САД, улучшения тканевой перфузии и поддержания нормального функционирования органов-мишеней (табл. 16) [787].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 5)

Комментарии. *Введение негликозидных инотропных препаратов рекомендуется начинать с относительно низких доз, постепенно повышая дозу при условии тщательного мониторирования ЭКГ и АД для предотвращения возможных неблагоприятных эффектов терапии* [787].

• У пациентов с ОДСН, получающих β-АБ, может быть рекомендовано внутривенное введение левосимендана**, который в этой ситуации предпочтительнее добутамина** и допамина** для устранения неблагоприятного эффекта блокады β-АБ, приводящей к артериальной гипотонии и гипоперфузии [788].

ЕОК IIbC (УУР C, УДД 2)

Таблица 17

Дозы вазопрессорных препаратов

Препарат	Внутривенный болюс	Скорость внутривенной инфузии
Норэпинефрин**	Нет	0,2-1,0 мкг/кг/мин
#Эпинефрин**	Внутривенно 1 мг в ходе реанимационных мероприятий, при необходимости повторять каждые 3-5 мин [797]	0,05-0,5 мкг/кг/мин

• У пациентов с ОДСН без выраженного снижения сердечного выброса, приводящего к артериальной гипотонии и/или нарушению перфузии органов, не рекомендуются негликозидные инотропные средства по соображениям безопасности [789-791].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 1)

• У пациентов с ОДСН при использовании негликозидных инотропных препаратов, в особенности добутамина** и допамина**, может быть рекомендовано мониторирование ЭКГ и АД для профилактики возникновения нарушений сердечного ритма [789-791].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 3)

• У пациентов с ОДСН в случаях, когда артериальная гипотония вызвана гиповолемией и другими потенциально обратимыми причинами (по крайней мере до тех пор, пока эти причины не будут устранены) не рекомендуется использование негликозидных инотропных препаратов, в особенности левосимендана** [792].

ЕОК IIIA (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Для предотвращения артериальной гипотонии при использовании левосимендана** не рекомендуется внутривенное введение болюса перед началом его инфузии, а также начало введения препарата у больных с не устраненной гиповолемией.*

Вазопрессорные средства

• У пациентов с ОДСН и кардиогенным шоком, может быть рекомендовано применение вазопрессорных средств (предпочтительно норэпинефрина**) для повышения АД и улучшения перфузии жизненно важных органов (табл. 17) [793-795].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с ОДСН при использовании вазопрессорных средств рекомендуется мониторирование ЭКГ и АД для предотвращения развития тахикардии, аритмий и ишемии миокарда [796].

ЕОК IC (УУР C, УДД 5)

Дигоксин**

• У пациентов с ОДСН и с ФП/ТП и ЧСС >110 уд./мин, когда восстановление синусового ритма невозможно или не оправдано, а β-АБ противопоказаны или недостаточно эффективны, для уменьшения ЧСЖ рекомендуется применение дигоксина** [341, 342, 798].

ЕОК IIaB (УУР B, УДД 1)

Комментарии. *В этих случаях речь о применении дигоксина** идет у пациентов с артериальной гипотонией и другими ограничениями к использованию β-АБ, а также в дополнение к β-АБ при их недостаточной эффективности. Обычная доза при первом использовании дигоксина** — 0,25-0,5 мг внутривенно (у пациентов с умеренной и тяжелой почечной недостаточностью — 0,0625-0,125 мг). Величина поддерживающей дозы не всегда очевидна, особенно у пациентов пожилого возраста, при сопутствующих заболеваниях и других факторах, влияющих на его метаболизм, что требует контроля его концентрации в крови.*

Блокаторы "медленных" кальциевых каналов

• У отдельных пациентов с ОДСН и сохраненной ФВ ЛЖ (⩾50%) при абсолютных противопоказаниях к β-АБ для контроля клинической симптоматики может быть рекомендовано использование недигидропиридиновых блокаторов "медленных" кальциевых каналов, если к ним нет противопоказаний [744].

ЕОК IIbB (УУР B, УДД 2)

Комментарии. *Основное показание к использованию недигидропиридиновых блокаторов "медленных" кальциевых каналов — устранение тахисистолии при ФП/ТП.*

7.4.2. Профилактика ТЭО

• Пациентам с ОДСН, не получающим терапию ОАК или гепарином натрия и препаратами группы гепарина по другим показаниям и не имеющих противопоказаний к антикоагулянтам, рекомендуются подкожные инъекции нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (гепарина натрия и препаратов группы гепарина) или синтетического полисахарида фондапаринукса натрия для профилактики ТЭО [799].

ЕОК IA (УУР A, УДД 1)

7.4.3. Немедикаментозные методы лечения пациентов с ОДСН

• У пациентов с кардиогенным шоком при отсутствии эффекта от применения медикаментозных средств рекомендуется применение МПК для улучшения клинической симптоматики [800].

ЕОК IIaC (УУР C, УДД 4)

Комментарии. *Применение МПК может быть средством поддержания жизнедеятельности до выяснения причин развития кардиогенного шока и определения тактики дальнейшего лечения, до выполнения вмешательств, способных повлиять на клиническое течение и прогноз (устранение дефектов внутрисердечной гемо-*

динамики, трансплантация сердца и другие), а также до кинического улучшения в случаях, когда ожидается, что оно наступит без дополнительных инвазивных вмешательств. Определение показаний к применению МПК, выбор устройств и наблюдение за пациентом в процессе лечение должна осуществлять опытная мультидисциплинарная команда специалистов с учетом особенностей конкретного клинического случая [801-809].

• У пациентов с кардиогенным шоком при отсутствии эффекта от применения медикаментозных средств может быть рекомендовано применение внутриаортальной баллонной контрпульсации для улучшения клинической симптоматики в ожидании лечения причины кардиогенного шока (например, при механических осложнениях ИМ) или в качестве временной меры до применения МПК или трансплантации сердца [810, 811].

ЕОК IIbC (УУР B, УДД 2)

• У пациентов с кардиогенным шоком при ИМ рутинное (обязательное) применение внутриаортальной баллонной контрпульсации не рекомендуется [810, 811].

ЕОК IIIB (УУР B, УДД 2)

7.5. Критерии оценки качества медицинской помощи

Таблица 18

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи медицинской помощи взрослым при ХСН (коды по МКБ — 10: I50.0, I50.1, I50.9)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена электрокардиография в 12 отведениях	Да/Нет
2	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
3	Выполнена эхокардиография	Да/Нет
4	Выполнен биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации, калий, натрий, альбумин, глюкоза, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза)	Да/Нет
5	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
6	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	Да/Нет
7	Выполнено определение уровня натрийуретических пептидов (BNP/NT-proBNP)	Да/Нет
8	Назначена терапия иАПФ/валсартаном+сакубитрилом**, бета-адреноблокаторами антагонистами альдостерона и дапаглифлозином**/эмпаглифлозином** или проведена коррекция их дозы согласно существующим рекомендациям, назначены пероральные диуретики при наличии показаний	Да/Нет

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 19

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым при ХСН (коды по МКБ — 10: I50.0, I50.1, I50.9)

N п/п	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Выполнена электрокардиография в 12 отведениях	Да/Нет
2	Выполнена прицельная рентгенография органов грудной клетки	Да/Нет
3	Выполнена эхокардиография	Да/Нет
4	Выполнен биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, расчетная скорость клубочковой фильтрации, калий, натрий, альбумин, глюкоза, билирубин, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза)	Да/Нет
5	Выполнен общий (клинический) анализ крови	Да/Нет
6	Выполнен общий (клинический) анализ мочи	Да/Нет
7	Выполнено определение уровня натрийуретических пептидов (BNP/NT-proBNP)	Да/Нет
8	У пациентов с ОДСН проведена терапия петлевыми диуретиками, при необходимости — вазодилататорами и/или инотропными препаратами и/или вазопрессорами	Да/Нет
9	Назначена терапия иАПФ/валсартаном+сакубитрилом**, бета-адреноблокаторами антагонистами альдостерона и дапаглифлозином**/эмпаглифлозином** или проведена коррекция их дозы согласно существующим рекомендациям	Да/Нет

Сокращения: иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Литература/References

1. Fomin IV. Arterial hypertension in the Russian Federation-the last 10 years. What's next? Heart. 2007;6(3):1-6. (In Russ.) Фомин И. В. Артериальная гипертония в Российской Федерации — последние 10 лет. Что дальше? Сердце. 2007;6(3):1-6.
2. Sitnikova MYu, Lyasnikova EA, Yurchenko AV, et al. The results of the Russian hospital register of chronic heart failure in 3 regions of the Russian Federation. Kardiologija. 2015;55(10):5-13. (In Russ.) Ситникова М. Ю., Юрченко А. В., Лясникова Е. А., и др. Результаты Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах Российской Федерации. Кардиология. 2015;55(10):5-13. doi:10.18565/cardio.2015.10.5-13.
3. 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.
4. Tereshchenko SN, Alaeva EN, Narusov OY, et al. The prevalence and diagnosis of dilated cardiomyopathy according to the Russian Registry. Kardiologiia. 2012;(7):67-72. (In Russ.) Терещенко С. Н., Алаева Е. Н., Нарусов О. Ю. и др. Распространенность и диагностика дилатационной кардиомиопатии по данным Российского регистра. Кардиология. 2012;(7):67-72.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J. 2003 Mar;24(5):442-63. doi:10.1016/s0195-668x(02)00823-0.
6. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al.; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6(3):606-19. doi:10.1161/HHF.0b013e318291329a.
7. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al.; Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. Circulation. 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
8. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, et al. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. Eur Heart J. 2020;41(25):2353-5. doi:10.1093/eurheartj/ehaa158.
9. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail. 2018;20(8):1230-9. doi:10.1002/ejhf.1149.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/NEJMoa1908655.
11. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40-50%). Eur J Heart Fail. 2014;16(10):1049-55. doi:10.1002/ejhf.159.
12. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. Kardiologiia. 2023;63(3):3-12. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Овчинников А. Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. Кардиология. 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376.
13. Tereshchenko SN, Zhirov IV, Narusov OYu, et al. Diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. Cardiological Bulletin. 2016;2:3-33. (In Russ.) Терещенко С. Н., Жиров И. В., Нарусов О. Ю. и др. Диагностика и лечение хронической и острой сердечной недостаточности. Кардиологический вестник. 2016;2:3-33.
14. McMurray JJ. Clinical practice. Systolic heart failure. N Engl J Med. 2010;362(3):228-38. doi:10.1056/NEJMcp0909392.
15. Chen J, Normand SL, Wang Y, Krumholz HM. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. JAMA. 2011;306(15):1669-78. doi:10.1001/jama.2011.1474.
16. Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. J Am Coll Cardiol. 2009 Oct 27;54(18):1695-702. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.019.
17. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1624-34. doi:10.1002/ejhf.945.
18. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, et al. Significance of Ischemic Heart Disease in Patients With Heart Failure and Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction: A Nationwide Cohort Study. Circ Heart Fail. 2017;10(6):e003875. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
19. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016;4(6):464-72. doi:10.1016/j.jchf.2016.02.017.
20. Dhingra A, Garg A, Kaur S, et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Curr Heart Fail Rep. 2014;11(4):354-65. doi:10.1007/s11897-014-0223-7.
21. Liu M, Fang F, Yu CM. Noncardiac comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction — commonly ignored fact. Circ J. 2015;79(5):954-9. doi:10.1253/circj.CJ-15-0056.
22. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017;14(10):591-602. doi:10.1038/nrcardio.2017.65.
23. Xanthakis V, Enserro DM, Larson MG, et al. Prevalence, Neurohormonal Correlates, and Prognosis of Heart Failure Stages in the Community. JACC Heart Fail. 2016;4(10):808-15. doi:10.1016/j.jchf.2016.05.001.
24. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. J Am Coll Cardiol. 2004;43(3):317-27. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.046.
25. Senni M, Gavazzi A, Oliva F, et al.; IN HF Outcome Investigators. In-hospital and 1-year outcomes of acute heart failure patients according to presentation (de novo vs. worsening) and ejection fraction. Results from IN-HF Outcome Registry. Int J Cardiol. 2014;173(2):163-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.02.018.
26. Cowie MR, Fox KF, Wood DA, et al. Hospitalization of patients with heart failure: a population-based study. Eur Heart J. 2002;23(11):877-85. doi:10.1053/euhj.2001.2973.
27. McAlister FA, Teo KK, Taher M, et al. Insights into the contemporary epidemiology and outpatient management of congestive heart failure. Am Heart J. 1999;138(1 Pt 1):87-94. doi:10.1016/s0002-8703(99)70251-6.
28. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
29. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2017;376(9):897. doi:10.1056/NEJMc1615918.
30. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2018;6(1):1-7. doi:10.1016/j.jchf.2017.07.012.
31. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? Eur Heart J. 2020;41(12):1249-57. doi:10.1093/eurheartj/ehz550.
32. Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al.; NEDA Investigators. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. Eur J Heart Fail. 2021;23(3):406-16. doi:10.1002/ejhf.2047.
33. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2006;27(1):65-75. doi:10.1093/eurheartj/ehi555.
34. Komajda M, Carson PE, Hetzel S, et al. Factors associated with outcome in heart failure with preserved ejection fraction: findings from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study (I-PRESERVE). Circ Heart Fail. 2011;4(1):27-35. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.932996.
35. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. Prog Cardiovasc Dis. 2011;54(2):86-96. doi:10.1016/j.pcad.2011.03.003.
36. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. Circulation. 1993;88(1):107-15. doi:10.1161/01.cir.88.1.107.
37. Fomin IV. Chronic heart failure in Russian Federation: What do we know and what to do. Russian Journal of Cardiology. 2016;(8):7-13. (In Russ.) Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-8-7-13.
38. Mareev VYu, Danielyan MYu, Belenkov YuN. Effect of therapy on prognosis and survival of patients with chronic heart failure. Russkij Medicinskij Zhurnal. 1999;2:9. (In Russ.) Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Влияние терапии на прогноз и выживаемость больных с хронической сердечной недостаточностью. Русский медицинский журнал. 1999;2:9.
39. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. Circulation. 2009;119(24):3070-7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944.
40. Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, et al.; CORONA Study Group. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. Eur J Heart Fail. 2009;11(3):281-91. doi:10.1093/eurjhf/hfn046.
41. Oshchepkova EV, Lazarev NV, Satlykova DF, Tereschenko SN. The first results of the Russian Register of chronic heart failure. Kardiologiia. 2015;55(5):22-8. (In Russ). Ощепкова Е. В., Лазарева Н. В., Сатлыкова Д. Ф., Терещенко С. Н. Первые результаты Российского регистра хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2015;55(5):22-8.

42. Bozkurt B, Coats AJS, 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021;23(3):352-80. doi:10.1002/ejhf.2115.
43. Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2020;76(6):719-34. doi:10.1016/j.jacc.2020.05.075.
44. Shlyakhto E.V. Classification of heart failure: focus on prevention. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(1):5351. (In Russ.) Шляхто Е.В. Классификация сердечной недостаточности: фокус на профилактику. Российский кардиологический журнал. 2023;28(1):5351. doi:10.15829/1560-4071-2023-5351. EDN: RVHDCY
45. Galyavich AS, Nedogoda SV, Arutyunov GP, Belenkov YuN. About the classification of heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(9):5584. (In Russ.) Галявич А.С., Недогода С.В., Арутюнов Г.П., Беленков Ю.Н. О классификации хронической сердечной недостаточности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5584. doi:10.15829/1560-4071-2023-5584. EDN: ZGXELX
46. Irtyuga OB, Nedogoda SV, Sitnikova my, et al. Results of the Russian Society of Cardiology survey "Chronic heart failure. Unsolved issues". Russian Journal of Cardiology. 2024;29(6):5944. (In Russ.) Иртюга О.Б., Недогода С.В., Ситникова М.Ю. и др. Результаты опроса Российского кардиологического общества "Хроническая сердечная недостаточность. Нерешенные проблемы". Российский кардиологический журнал. 2024;29(6):5944. doi:10.15829/1560-4071-2024-5944. EDN: KXYUXW
47. Davie AP, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? QJM. 1997;90(5):335-9. doi:10.1093/qjmed/90.5.335.
48. Mant J, Doust J, Roalfe A, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. Health Technol Assess. 2009;13(32):1-207, iii. doi:10.3310/hta13320.
49. Oudejans I, Mosterd A, Bloemen JA, et al. Clinical evaluation of geriatric outpatients with suspected heart failure: value of symptoms, signs, and additional tests. Eur J Heart Fail. 2011;13(5):518-27. doi:10.1093/eurjhf/hfr021.
50. Fonseca C. Diagnosis of heart failure in primary care. Heart Fail Rev. 2006;11(2):95-107. doi:10.1007/s10741-006-9481-0.
51. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary care patients with suspected heart failure. Circulation. 2011;124(25):2865-73. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019216.
52. Weingärtner O, Hasan T, Böhm M. Pathophysiologie und Differentialdiagnose der Dyspnoe [Pathophysiology and differential diagnosis of dyspnea]. Herz. 2004;29(6):595-601. German. doi:10.1007/s00059-004-2594-0.
53. Fries R. Ursachensuche bei generalisierten und lokalisierten Odemen [Differential diagnosis of leg edema]. MMW Fortschr Med. 2004;146(16):39-41. German.
54. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. JACC Heart Fail. 2014;2(1):24-31. doi:10.1016/j.jchf.2013.07.009.
55. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al.; NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ. 2015;350:h910. doi:10.1136/bmj.h910.
56. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. Eur J Heart Fail. 2005;7(4):537-41. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.022.
57. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. Br J Gen Pract. 2006;56(526):327-33.
58. Yamamoto K, Burnett JC Jr, Bermudez EA, et al. Clinical criteria and biochemical markers for the detection of systolic dysfunction. J Card Fail. 2000;6(3):194-200. doi:10.1054/jcaf.2000.9676.
59. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. Lancet. 1997;350(9088):1349-53. doi:10.1016/S0140-6736(97)06031-5.
60. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. Am J Med. 2001;111(4):274-9. doi:10.1016/s0002-9343(01)00841-5.
61. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. J Card Fail. 2011;17(9):729-34. doi:10.1016/j.cardfail.2011.04.013.
62. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol. 2001;37(2):386-91. doi:10.1016/s0735-1097(00)01157-8.
63. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al.; Breathing Not Properly Multinational Study Investigators. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis. 2003;41(3):571-9. doi:10.1053/ajkd.2003.50118.
64. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2013;34(11):827-34. doi:10.1093/eurheartj/ehs377.
65. McDonagh T, Damy T, Doehner W, et al. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European Society of Cardiology heart failure guidelines into clinical practice. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1664-72. doi:10.1002/ejhf.1305.
66. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):125-33. doi:10.1002/ejhf.823.
67. Jankowska EA, von Haehling S, Anker SD, et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives. Eur Heart J. 2013;34(11):816-29. doi:10.1093/eurheartj/ehs224.
68. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. Eur Heart J. 2014;35(7):455-69. doi:10.1093/eurheartj/eht386.
69. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. Eur Heart J. 2014;35(7):416-8. doi:10.1093/eurheartj/eht515.
70. Desai AS. Hyperkalemia in patients with heart failure: incidence, prevalence, and management. Curr Heart Fail Rep. 2009;6(4):272-80. doi:10.1007/s11897-009-0037-1.
71. Ewid M, Sherif H, Allihimy AS, et al. AST/ALT ratio predicts the functional severity of chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. BMC Res Notes. 2020;13(1):178. doi:10.1186/s13104-020-05031-3.
72. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;42(11):1933-40. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.016.
73. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Moreno-Conde M, et al. Hypoalbuminemia in acute heart failure patients: causes and its impact on hospital and long-term mortality. J Card Fail. 2014;20(5):350-8. doi:10.1016/j.cardfail.2014.01.016.
74. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. J Am Coll Cardiol. 2009;54(5):422-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.049.
75. Passino C, Pingitore A, Landi P, et al. Prognostic value of combined measurement of brain natriuretic peptide and triiodothyronine in heart failure. J Card Fail. 2009;15(1):35-40. doi:10.1016/j.cardfail.2008.08.008.
76. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al.; CKD Prognosis Consortium. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(7):514-25. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6.
77. Khunti K, Squire I, Abrams KR, Sutton AJ. Accuracy of a 12-lead electrocardiogram in screening patients with suspected heart failure for open access echocardiography: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2004;6(5):571-6. doi:10.1016/j.ejheart.2004.03.013.
78. Davie AP, Francis CM, Love MP, et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. BMJ. 1996;312(7025):222. doi:10.1136/bmj.312.7025.222.
79. Thomas JT, Kelly RF, Thomas SJ, et al. Utility of history, physical examination, electrocardiogram, and chest radiograph for differentiating normal from decreased systolic function in patients with heart failure. Am J Med. 2002;112(6):437-45. doi:10.1016/s0002-9343(02)01048-3.
80. Spinarová L. Změny v EKG u chronického srdecního selhání a po transplantaci [Changes in the ECG in chronic heart failure and after transplantation]. Vnitr Lek. 2003;49(9):730-3. Czech.
81. Baldasseroni S, Gentile A, Gorini M, et al.; Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Intraventricular conduction defects in patients with congestive heart failure: left but not right bundle branch block is an independent predictor of prognosis. A report from the Italian Network on Congestive Heart Failure (IN-CHF database). Ital Heart J. 2003;4(9):607-13.
82. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, et al. Impact of echocardiography in patients hospitalized for heart failure: a prospective observational study. Arch Cardiovasc Dis. 2008;101(7-8):465-73. doi:10.1016/j.acvd.2008.06.012.
83. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure: applications, utility, and new horizons. J Am Coll Cardiol. 2007;50(5):381-96. doi:10.1016/j.jacc.2007.03.048.
84. Senni M, Rodeheffer RJ, Tribouilloy CM, et al. Use of echocardiography in the management of congestive heart failure in the community. J Am Coll Cardiol. 1999;33(1):164-70. doi:10.1016/s0735-1097(98)00523-3.
85. Agha SA, Kalogeropoulos AP, Shih J, et al. Echocardiography and risk prediction in advanced heart failure: incremental value over clinical markers. J Card Fail. 2009;15(7):586-92. doi:10.1016/j.cardfail.2009.03.002.
86. Chambers JB, Garbi M, Nieman K, et al. Appropriateness criteria for the use of cardiovascular imaging in heart valve disease in adults: a European Association of Cardiovascular Imaging report of literature review and current practice. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(5):489-98. doi:10.1093/ehjci/jew309.

87. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(9):911-39. doi:10.1016/j.echo.2014.07.012.
88. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-Specific Normative Reference Values for Echocardiographic LA and LV Size, LV Mass, and Systolic Function: The EchoNoRMAL Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2015;8(6):656-65. doi:10.1016/j.jcmg.2015.02.014.
89. Muraru D, Badano LP, Peluso D, et al. Comprehensive analysis of left ventricular geometry and function by three-dimensional echocardiography in healthy adults. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(6):618-28. doi:10.1016/j.echo.2013.03.014.
90. Caballero L, Kou S, Dulgheru R, et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac Doppler data: results from the NORRE Study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(9):1031-41. doi:10.1093/ehjci/jev083.
91. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2012;59(20):1799-808. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.037.
92. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al.; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation. 2011;124(14):1527-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014324.
93. Thavendiranathan P, Liu S, Datta S, et al. Automated quantification of mitral inflow and aortic outflow stroke volumes by three-dimensional real-time volume color-flow Doppler transthoracic echocardiography: comparison with pulsed-wave Doppler and cardiac magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2012;25(1):56-65. doi:10.1016/j.echo.2011.10.004.
94. Alherbish A, Becher H, Alemayehu W, et al.; Alberta HEART investigators. Impact of contrast echocardiography on accurate discrimination of specific degree of left ventricular systolic dysfunction and comparison with cardiac magnetic resonance imaging. Echocardiography. 2018;35(11):1746-54. doi:10.1111/echo.14152.
95. Hoffmann R, von Bardeleben S, ten Cate F, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. Eur Heart J. 2005;26(6):607-16. doi:10.1093/eurheartj/ehi083.
96. Hoffmann R, Barletta G, von Bardeleben S, et al. Analysis of left ventricular volumes and function: a multicenter comparison of cardiac magnetic resonance imaging, cine ventriculography, and unenhanced and contrast-enhanced two-dimensional and three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(3):292-301. doi:10.1016/j.echo.2013.12.005.
97. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim KD, et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2014;63(25 Pt A):2751-68. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.073.
98. Mignot A, Donal E, Zaroui A, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(10):1019-24. doi:10.1016/j.echo.2010.07.019.
99. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(2):185-91. doi:10.1016/j.echo.2012.10.008.
100. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. Circ Cardiovasc Imaging. 2009;2(5):356-64. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.862334.
101. Bansal M, Cho GY, Chan J, et al. Feasibility and accuracy of different techniques of two-dimensional speckle based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(12):1318-25. doi:10.1016/j.echo.2008.09.021.
102. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(2 Pt 1):260-74. doi:10.1016/j.jcmg.2017.11.017.
103. Morris DA, Ma XX, Belyavskiy E, et al. Left ventricular longitudinal systolic function analysed by 2D speckle-tracking echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. Open Heart. 2017;4(2):e000630. doi:10.1136/openhrt-2017-000630.
104. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. Circulation. 2015;132(5):402-14. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884.
105. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(4):412. doi:10.1093/ehjci/jew041. Erratum in: Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(9):969. doi:10.1093/ehjci/jew124.
106. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
107. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(13):1274. doi:10.1093/eurheartj/ehaa1016.
108. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
109. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(9):961-8. doi:10.1093/ehjci/jex067.
110. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2020;22(3):391-412. doi:10.1002/ejhf.1741.
111. Sepehrvand N, Alemayehu W, Dyck GJB, et al. External Validation of the H_2F-PEF Model in Diagnosing Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2019;139(20):2377-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038594.
112. Barandiarán Aizpurua A, Sanders-van Wijk S, Brunner-La Rocca HP, et al. Validation of the HFA-PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2020;22(3):413-21. doi:10.1002/ejhf.1614.
113. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. Eur J Heart Fail. 2009;11(2):130-9. doi:10.1093/eurjhf/hfn013.
114. Jolicœur EM, Dunning A, Castelvecchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. J Am Coll Cardiol. 2015;66(19):2092-100. doi:10.1016/j.jacc.2015.08.882.
115. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al.; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med. 2009;360(3):213-24. doi:10.1056/NEJMoa0807611.
116. Toth G, De Bruyne B, Casselman F, et al. Fractional flow reserve-guided versus angiography-guided coronary artery bypass graft surgery. Circulation. 2013;128(13):1405-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002740.
117. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al.; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1607-16. doi:10.1056/NEJMoa1100356.
118. Beller GA, Heede RC. SPECT imaging for detecting coronary artery disease and determining prognosis by noninvasive assessment of myocardial perfusion and myocardial viability. J Cardiovasc Transl Res. 2011;4(4):416-24. doi:10.1007/s12265-011-9290-2.
119. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al.; PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: a randomized, controlled trial (PARR-2). J Am Coll Cardiol. 2007;50(20):2002-12. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.006.
120. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2015;36(38):2585-94. doi:10.1093/eurheartj/ehv338.
121. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(5):531-2. doi:10.1016/j.jcmg.2014.03.004.
122. Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(2):195-201. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000132.
123. Aljaroudi WA, Desai MY, Tang WH, et al. Role of imaging in the diagnosis and management of patients with cardiac amyloidosis: state of the art review and focus on emerging nuclear techniques. J Nucl Cardiol. 2014;21(2):271-83. doi:10.1007/s12350-013-9800-5.
124. Saric M, Armour AC, Arnaout MS, et al. Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(1):1-42. doi:10.1016/j.echo.2015.09.011.
125. Khemka A, Sawada SG. Dobutamine echocardiography for assessment of viability in the current era. Curr Opin Cardiol. 2019;34(5):484-9. doi:10.1097/HCO.0000000000000658.
126. Ling LF, Marwick TH, Flores DR, et al. Identification of therapeutic benefit from revascularization in patients with left ventricular systolic dysfunction: inducible ischemia versus hibernating myocardium. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(3):363-72. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000138.
127. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al.; STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. N Engl J Med. 2011;364(17):1617-25. doi:10.1056/NEJMoa1100358.
128. deFilippi CR, Willett DL, Brickner ME, et al. Usefulness of dobutamine echocardiography in distinguishing severe from nonsevere valvular aortic stenosis in patients with depressed left ventricular function and low transvalvular gradients. Am J Cardiol. 1995;75(2):191-4. doi:10.1016/s0002-9149(00)80078-8.
129. Tribouilloy C, Lévy F, Rusinaru D, et al. Outcome after aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis without contractile reserve on dobutamine

stress echocardiography. J Am Coll Cardiol. 2009;53(20):1865-73. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.026.
130. Clavel MA, Fuchs C, Burwash IG, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low-gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS Study. Circulation. 2008;118(14 Suppl):S234-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.757427.
131. Garnier F, Eicher JC, Jazayeri S, et al. Usefulness and limitations of contractile reserve evaluation in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis eligible for cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2014;16(6):648-54. doi:10.1002/ejhf.78.
132. Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Expert consensus developed under the auspices of the National Medical Research Center of Cardiology, Society of Experts in Heart Failure (SEHF), and Russian Association of Experts in Ultrasound Diagnosis in Medicine (REUDM). Kardiologiia. 2020;60(12):48-63. (In Russ.) Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т., Алёхин М.Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ). Кардиология. 020;60(12):48-63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219.
133. Erdei T, Smiseth OA, Marino P, Fraser AG. A systematic review of diastolic stress tests in heart failure with preserved ejection fraction, with proposals from the EU-FP7 MEDIA study group. Eur J Heart Fail. 2014;16(12):1345-61. doi:10.1002/ejhf.184.
134. Donal E, Lund LH, Oger E, et al.; KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(1):106-13. doi:10.1093/ehjci/jev144.
135. Nagueh SF, Chang SM, Nabi F, et al. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. Circ Cardiovasc Imaging. 2017;10(9):e006547. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
136. ten Kate GJ, Caliskan K, Dedic A, et al. Computed tomography coronary imaging as a gatekeeper for invasive coronary angiography in patients with newly diagnosed heart failure of unknown aetiology. Eur J Heart Fail. 2013;15(9):1028-34. doi:10.1093/eurjhf/hft090.
137. Sousa PA, Bettencourt N, Dias Ferreira N, et al. Role of cardiac multidetector computed tomography in the exclusion of ischemic etiology in heart failure patients. Rev Port Cardiol. 2014;33(10):629-36. English, Portuguese. doi:10.1016/j.repc.2014.02.028.
138. Chow BJW, Coyle D, Hossain A, et al.; IMAGE-HF Investigators. Computed tomography coronary angiography for patients with heart failure (CTA-HF): a randomized controlled trial (IMAGE-HF 1C). Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2021;22(9):1083-90. doi:10.1093/ehjci/jeaa109.
139. Cademartiri F, Casolo G, Clemente A, et al. Coronary CT angiography: a guide to examination, interpretation, and clinical indications. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2021;19(5):413-25. doi:10.1080/14779072.2021.1915132.
140. Carrabba N, Berteotti M, Taborchi G, et al. Integration of CTA in the Diagnostic Workup of New Onset Chest Pain in Clinical Practice. Biomed Res Int. 2019;2019:2647079. doi:10.1155/2019/2647079.
141. Kramer CM, Barkhausen J, Bucciarelli-Ducci C, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols: 2020 update. J Cardiovasc Magn Reson. 2020;22(1):17. doi:10.1186/s12968-020-00607-1.
142. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015;16(1):14-22. doi:10.1093/ehjci/jeu182.
143. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. JAMA. 2013;309(9):896-908. doi:10.1001/jama.2013.1363. Erratum in: JAMA. 2013;310(1):99.
144. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al.; International T1 Multicentre CMR Outcome Study. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2016;9(1):40-50. doi:10.1016/j.jcmg.2015.12.001. Erratum in: JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(3):384. doi:10.1016/j.jcmg.2017.01.006.
145. Weidman EK, Dean KE, Rivera W, et al. MRI safety: a report of current practice and advancements in patient preparation and screening. Clin Imaging. 2015;39(6):935-7. doi:10.1016/j.clinimag.2015.09.002.
146. Tsai LL, Grant AK, Mortele KJ, et al. A Practical Guide to MR Imaging Safety: What Radiologists Need to Know. Radiographics. 2015;35(6):1722-37. doi:10.1148/rg.2015150108.
147. Sechtem U, Pflugfelder P, Higgins CB. Quantification of cardiac function by conventional and cine magnetic resonance imaging. Cardiovasc Intervent Radiol. 1987;10(6):365-73. doi:10.1007/BF02577347.
148. Pattynama PM, Lamb HJ, van der Velde EA, et al. Left ventricular measurements with cine and spin-echo MR imaging: a study of reproducibility with variance component analysis. Radiology. 1993;187(1):261-8. doi:10.1148/radiology.187.1.8451425.
149. Reichek N. Magnetic resonance imaging for assessment of myocardial function. Magn Reson Q. 1991;7(4):255-74.
150. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, et al. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. J Cardiovasc Magn Reson. 2005;7(5):775-82. doi:10.1080/10976640500295516.
151. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. J Cardiovasc Magn Reson. 2006;8(3):417-26. doi:10.1080/10976640600572889.
152. Contaldi C, Capuano F, Romano L, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance in Right Heart and Pulmonary Circulation Disorders. Heart Fail Clin. 2021;17(1):57-75. doi:10.1016/j.hfc.2020.08.006.
153. Pons-Lladó G, Carreras F, Borrás X, et al. Comparison of morphologic assessment of hypertrophic cardiomyopathy by magnetic resonance versus echocardiographic imaging. Am J Cardiol. 1997;79(12):1651-6. doi:10.1016/s0002-9149(97)00216-6.
154. Moon JC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. Heart. 2004;90(6):645-9. doi:10.1136/hrt.2003.014969.
155. Fattori R, Biagini E, Lorenzini M, et al. Significance of magnetic resonance imaging in apical hypertrophic cardiomyopathy. Am J Cardiol. 2010;105(11):1592-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.01.020.
156. Ashrith G, Gupta D, Hanmer J, Weiss RM. Cardiovascular magnetic resonance characterization of left ventricular non-compaction provides independent prognostic information in patients with incident heart failure or suspected cardiomyopathy. J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16(1):64. doi:10.1186/s12968-014-0064-2.
157. Choi Y, Kim SM, Lee SC, et al. Quantification of left ventricular trabeculae using cardiovascular magnetic resonance for the diagnosis of left ventricular non-compaction: evaluation of trabecular volume and refined semi-quantitative criteria. J Cardiovasc Magn Reson. 2016;18(1):24. doi:10.1186/s12968-016-0245-2.
158. Mavrogeni SI, Markousis-Mavrogenis G, Vartela V, et al. The pivotal role of cardiovascular imaging in the identification and risk stratification of non-compaction cardiomyopathy patients. Heart Fail Rev. 2020;25(6):1007-15. doi:10.1007/s10741-019-09898-8.
159. Patel AR, Kramer CM. Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Diagnosis and Prognosis of Nonischemic Cardiomyopathy. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(10 Pt A):1180-93. doi:10.1016/j.jcmg.2017.08.005.
160. Trivieri MG, Spagnolo P, Birnie D, et al. Challenges in Cardiac and Pulmonary Sarcoidosis: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2020;76(16):1878-901. doi:10.1016/j.jacc.2020.08.042.
161. Hundley WG, Bluemke DA, Bogaert J, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. J Cardiovasc Magn Reson. 2022;24(1):29. doi:10.1186/s12968-021-00827-z.
162. Contaldi C, Dellegrottaglie S, Mauro C, et al. Role of Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. Heart Fail Clin. 2021;17(2):207-21. doi:10.1016/j.hfc.2021.01.001.
163. Gonzalez JA, Kramer CM. Role of Imaging Techniques for Diagnosis, Prognosis and Management of Heart Failure Patients: Cardiac Magnetic Resonance. Curr Heart Fail Rep. 2015;12(4):276-83. doi:10.1007/s11897-015-0261-9.
164. Yoshida A, Ishibashi-Ueda H, Yamada N, et al. Direct comparison of the diagnostic capability of cardiac magnetic resonance and endomyocardial biopsy in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2013;15(2):166-75. doi:10.1093/eurjhf/hfs206.
165. Abbasi SA, Ertel A, Shah RV, et al. Impact of cardiovascular magnetic resonance on management and clinical decision-making in heart failure patients. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):89. doi:10.1186/1532-429X-15-89. Erratum in: J Cardiovasc Magn Reson. 2014;16:20.
166. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. JACC Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):513-24. doi:10.1016/j.jcmg.2011.11.022.
167. Sobol I, Horn EM, Dele-Michael A, et al. 123 Assessment of Unexplained Cardiomyopathy (CMP) — Clinical Utility of Delayed-Enhancement Cardiac Magnetic Resonance (DE-CMR) Compared to Endomyocardial Biopsy. J. Hear. Lung Transplant. 2012;31(4):S50. doi:10.1016/j.healun.2012.01.127.
168. Karamitsos TD, Papanastasiou CA. Cardiac Magnetic Resonance T1 Mapping for Cardiac Amyloidosis: The Best Way Forward. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(1 Pt 1):81-2. doi:10.1016/j.jcmg.2019.04.011.
169. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. J Am Coll Cardiol. 2008;51(10):1022-30. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.049.
170. Nam BD, Kim SM, Jung HN, et al. Comparison of quantitative imaging parameters using cardiovascular magnetic resonance between cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy: inversion time scout versus T1 mapping. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(11):1769-77. doi:10.1007/s10554-018-1385-2.
171. Fontana M, Pica S, Reant P, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Cardiovascular Magnetic Resonance in Cardiac Amyloidosis. Circulation. 2015;132(16):1570-9. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016567.
172. Karur GR, Robison S, Iwanochko RM, et al. Use of Myocardial T1 Mapping at 3.0 T to Differentiate Anderson-Fabry Disease from Hypertrophic Cardiomyopathy. Radiology. 2018;288(2):398-406. doi:10.1148/radiol.2018172613.

173. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(3):392-8. doi:10.1161/CIRCIMAGING.112.000070.
174. Vega-Adauy J, Tok OO, Celik A, et al. Comprehensive Assessment of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Cardiac MRI. Heart Fail Clin. 2021;17(3):447-62. doi:10.1016/j.hfc.2021.03.006.
175. Sinigiani G, De Michieli L, Pauro A, et al. Atypical Late Gadolinium Enhancement in Patients with Cardiac Amyloidosis: Clinical Correlates and Prognostic Value. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2024;26(Suppl. 1):100443. doi:10.1016/j.jocmr.2024.100443
176. Aherne E, Chow K, Carr J. Cardiac T_1 mapping: Techniques and applications. J Magn Reson Imaging. 2020;51(5):1336-56. doi:10.1002/jmri.26866.
177. Ponsiglione A, Gambardella M, Green R, et al. Cardiovascular magnetic resonance native T1 mapping in Anderson-Fabry disease: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Magn Reson. 2022;24(1):31. doi:10.1186/s12968-022-00859-z.
178. Zhang J, Li Y, Xu Q, et al.Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Meta-Analysis. Can Respir J. 2018;2018:7457369. doi:10.1155/2018/7457369.
179. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. Heart. 2019;105(23):1832-40. doi:10.1136/heartjnl-2019-315560.
180. Robinson AA, Chow K, Salerno M. Myocardial T1 and ECV Measurement: Underlying Concepts and Technical Considerations. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(11 Pt 2):2332-44. doi:10.1016/j.jcmg.2019.06.031.
181. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al.; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging; Cardiovascular Magnetic Resonance Working Group of the European Society of Cardiology. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):92. doi:10.1186/1532-429X-15-92.
182. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. Circulation. 1999;100(19):1992-2002. doi:10.1161/01.cir.100.19.1992.
183. Mrsic Z, Mousavi N, Hulten E, Bittencourt MS. The Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement in Nonischemic Heart Disease. Magn Reson Imaging Clin N Am. 2019;27(3):545-61. doi:10.1016/j.mric.2019.04.010.
184. Hamirani YS, Wong A, Kramer CM, Salerno M. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 2014;7(9):940-52. doi:10.1016/j.jcmg.2014.06.012.
185. Daoulah A, Alsheikh-Ali AA, Al-Faifi SM, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with postero-lateral scar by cardiac magnetic resonance: A systematic review and meta-analysis. J Electrocardiol. 2015;48(5):783-90. doi:10.1016/j.jelectrocard.2015.06.012.
186. Acosta J, Fernández-Armenta J, Borràs R, et al. Scar Characterization to Predict Life-Threatening Arrhythmic Events and Sudden Cardiac Death in Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: The GAUDI-CRT Study. JACC Cardiovasc Imaging. 2018;11(4):561-72. doi:10.1016/j.jcmg.2017.04.021.
187. Nguyên UC, Mafi-Rad M, Aben JP, et al. A novel approach for left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: Intraprocedural integration of coronary venous electroanatomic mapping with delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging. Heart Rhythm. 2017;14(1):110-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.09.015.
188. Kočková R, Sedláček K, Wichterle D, et al. Cardiac resynchronization therapy guided by cardiac magnetic resonance imaging: A prospective, single-centre randomized study (CMR-CRT). Int J Cardiol. 2018;270:325-30. doi:10.1016/j.ijcard.2018.06.009.
189. Demirel F, Adiyaman A, Timmer JR, et al. Myocardial scar characteristics based on cardiac magnetic resonance imaging is associated with ventricular tachyarrhythmia in patients with ischemic cardiomyopathy. Int J Cardiol. 2014;177(2):392-9. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.132.
190. Scott PA, Rosengarten JA, Curzen NP, Morgan JM. Late gadolinium enhancement cardiac magnetic resonance imaging for the prediction of ventricular tachyarrhythmic events: a meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2013;15(9):1019-27. doi:10.1093/eurjhf/hft053.
191. Bartolome SD, Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. Heart Fail Rev. 2016;21(3):347-56. doi:10.1007/s10741-016-9562-7.
192. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. Int J Cardiol. 2018;272S:79-88. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.078.
193. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7(6):935-44. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
194. Prasad A, Hastings JL, Shibata S, et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2010;3(5):617-26. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
195. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. Eur Respir J. 2019;53(1):1801897. doi:10.1183/13993003.01897-2018.
196. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al.; American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2013;128(8):873-934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44.
197. Corrà U, Piepoli MF, Adamopoulos S, et al. Cardiopulmonary exercise testing in systolic heart failure in 2014: the evolving prognostic role: a position paper from the committee on exercise physiology and training of the heart failure association of the ESC. Eur J Heart Fail. 2014;16(9):929-41. doi:10.1002/ejhf.156.
198. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. Eur J Heart Fail. 2011;13(4):347-57. doi:10.1093/eurjhf/hfr017.
199. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(1):3-15. doi:10.1002/ejhf.979. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2018;20(10):1501. doi:10.1002/ejhf.1186.
200. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al.; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 2007;50(19):1914-31. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.008.
201. Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis — natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. N Engl J Med. 1997;336(26):1860-6. doi:10.1056/NEJM199706263362603.
202. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):293-302. doi:10.1056/NEJM199108013250501.
203. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al.; PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. N Engl J Med. 2019;380(6):539-48. doi:10.1056/NEJMoa1812851. Erratum in: N Engl J Med. 2019;380(11):1090. doi:10.1056/NEJMx190009.
204. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al.; Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med. 2003;349(20):1893-906. doi:10.1056/NEJMoa032292. Erratum in: N Engl J Med. 2004;350(2):203.
205. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, L et al.; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. J Am Coll Cardiol. 2002;40(8):1414-21. doi:10.1016/s0735-1097(02)02304-5.
206. Dimopoulos K, Salukhe TV, Coats AJ, et al. Meta-analyses of mortality and morbidity effects of an angiotensin receptor blocker in patients with chronic heart failure already receiving an ACE inhibitor (alone or with a beta-blocker). Int J Cardiol. 2004;93(2-3):105-11. doi:10.1016/j.ijcard.2003.10.001.
207. 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;381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303.
208. 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.
209. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. Lancet. 2020;396(10254):819-29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9.
210. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996;334(21):1349-55. doi:10.1056/NEJM199605233342101.
211. Gattis WA, O'Connor CM, Leimberger JD, et al. Clinical outcomes in patients on beta-blocker therapy admitted with worsening chronic heart failure. Am J Cardiol. 2003;91(2):169-74. doi:10.1016/s0002-9149(02)03104-1.
212. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353(9146):9-13.
213. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. N Engl J Med. 1999;341(10):709-17. doi:10.1056/NEJM199909023411001.
214. 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.

215. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316(23):1429-35. doi:10.1056/NEJM198706043162301.
216. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA. 1995;273(18):1450-6. Erratum in: JAMA 1995;274(6):462.
217. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100(23):2312-8. doi:10.1161/01.cir.100.23.2312.
218. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med. 1992;327(10):669-77. doi:10.1056/NEJM199209033271001.
219. SOLVD Investigators; Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB Jr, Cohn JN. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. N Engl J Med. 1992;327(10):685-91. doi:10.1056/NEJM199209033271003. Erratum in: N Engl J Med 1992;327(24):1768.
220. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med. 1995;333(25):1670-6. doi:10.1056/NEJM199512213332503.
221. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Lancet. 1993;342(8875):821-8.
222. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. JAMA. 2000;283(10):1295-302. doi:10.1001/jama.283.10.1295.
223. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. Lancet. 2001;357(9266):1385-90. doi:10.1016/s0140-6736(00)04560-8.
224. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al.; B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker CONtinuation Vs. INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode. Eur Heart J. 2009;30(18):2186-92. doi:10.1093/eurheartj/ehp323.
225. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med. 2011;364(1):11-21. doi:10.1056/NEJMoa1009492.
226. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351(6):543-51. doi:10.1056/NEJMoa040135.
227. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. Int J Cardiol. 2002;82(2):149-58. doi:10.1016/s0167-5273(01)00600-3.
228. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. J Am Coll Cardiol. 1996;28(2):376-82. doi:10.1016/0735-1097(96)00161-1.
229. Vargo DL, Kramer WG, Black PK, et al. Bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of torsemide and furosemide in patients with congestive heart failure. Clin Pharmacol Ther. 1995;57(6):601-9. doi:10.1016/0009-9236(95)90222-8.
230. Patterson JH, Adams KF Jr, Applefeld MM, et al. Oral torsemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. Torsemide Investigators Group. Pharmacotherapy. 1994;14(5):514-21.
231. Cosín J, Díez J; TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur J Heart Fail. 2002;4(4):507-13. doi:10.1016/s1388-9842(02)00122-8. Erratum in: Eur J Heart Fail 2002;4(5):667.
232. Yamato M, Sasaki T, Honda K, et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. Circ J. 2003;67(5):384-90. doi:10.1253/circj.67.384. Erratum in: Circ J. 2003;67(7):649. Erratum in: Circ J. 2003;67(6):565.
233. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA, et al. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. Am Heart J. 2006;151(5):985-91. doi:10.1016/j.ahj.2005.06.036. Erratum in: Am Heart J. 2006;152(2):354.
234. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet. 2003;362(9386):772-6. doi:10.1016/S0140-6736(03)14284-5.
235. Cohn JN, Tognoni G; Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-75. doi:10.1056/NEJMoa010713.
236. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2010;376(9744):875-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61198-1. Erratum in: Lancet. 2010;376(9757):1988.
237. Böhm M, Borer J, Ford I, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol. 2013;102(1):11-22. doi:10.1007/s00392-012-0467-8..
238. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al.; SHIFT Investigators. Effects on outcomes of heart rate reduction by ivabradine in patients with congestive heart failure: is there an influence of beta-blocker dose?: findings from the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(22):1938-45. doi:10.1016/j.jacc.2012.01.020.
239. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9641):807-16. doi:10.1016/S0140-6736(08)61170-8.
240. Hobbs RE. Digoxin's effect on mortality and hospitalization in heart failure: implications of the DIG study. Digitalis Investigation Group. Cleve Clin J Med. 1997;64(5):234-7. doi:10.3949/ccjm.64.5.234.
241. Gheorghiade M, Fonarow GC, van Veldhuisen DJ, et al. Lack of evidence of increased mortality among patients with atrial fibrillation taking digoxin: findings from post hoc propensity-matched analysis of the AFFIRM trial. Eur Heart J. 2013;34(20):1489-97. doi:10.1093/eurheartj/eht120.
242. Jorge E, Baptista R, Martins H, et al. Digoxin in advanced heart failure patients: a question of rhythm. Rev Port Cardiol. 2013;32(4):303-10. doi:10.1016/j.repc.2012.11.007.
243. Gheorghiade M, Patel K, Filippatos G, et al. Effect of oral digoxin in high-risk heart failure patients: a pre-specified subgroup analysis of the DIG trial. Eur J Heart Fail. 2013;15(5):551-9. doi:10.1093/eurjhf/hft010.
244. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. JAMA. 2003;289(7):871-8. doi:10.1001/jama.289.7.871.
245. Adams KF Jr, Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the digitalis investigation group trial: a retrospective analysis. J Am Coll Cardiol. 2005;46(3):497-504. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.091.
246. Malik A, Masson R, Singh S, et al. Digoxin Discontinuation and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2019;74(5):617-27. doi:10.1016/j.jacc.2019.05.064.
247. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al.; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. N Engl J Med. 2012;366(20):1859-69. doi:10.1056/NEJMoa1202299.
248. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al.; COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. N Engl J Med. 2018;379(14):1332-42. doi:10.1056/NEJMoa1808848.
249. Sulaica EM, Macaulay TE, Helbing RR, et al. A comparison of anticoagulation, antiplatelet, and placebo treatment for patients with heart failure reduced ejection fraction in sinus rhythm: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2020;25(2):207-16. doi:10.1007/s10741-019-09818-w.
250. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al.; ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. JAMA. 2013;309(11):1125-35. doi:10.1001/jama.2013.1954. Erratum in: JAMA. 2013;309(14):1461.
251. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al.; ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012;367(23):2204-13. doi:10.1056/NEJMoa1208799.
252. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. Eur Heart J. 2010;31(7):824-31. doi:10.1093/eurheartj/ehp604.
253. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. Am J Cardiovasc Drugs. 2011;11(2):115-28. doi:10.2165/11587580-000000000-00000.
254. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al.; PROactive Investigators. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). Diabetes Care. 2007;30(11):2773-8. doi:10.2337/dc07-0717.
255. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. Circulation. 1991;83(1):52-60. doi:10.1161/01.cir.83.1.52.
256. Cohn JN, Ziesche S, Smith R, et al. Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group. Circulation. 1997;96(3):856-63. doi:10.1161/01.cir.96.3.856.
257. Thackray S, Witte K, Clark AL, Cleland JG. Clinical trials update: OPTIME-CHF, PRAISE-2, ALL-HAT. Eur J Heart Fail. 2000;2(2):209-12. doi:10.1016/s1388-9842(00)00080-5.

258. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. N Engl J Med. 1996;335(15):1107-14. doi:10.1056/NEJM199610103351504.
259. Huerta C, Varas-Lorenzo C, Castellsague J, García Rodríguez LA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of first hospital admission for heart failure in the general population. Heart. 2006;92(11):1610-5. doi:10.1136/hrt.2005.082388.
260. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. N Engl J Med. 1991;324(12):781-8. doi:10.1056/NEJM199103213241201.
261. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. N Engl J Med. 1989;321(6):406-12. doi:10.1056/NEJM198908103210629.
262. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al.; Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. Lancet. 2014;384(9961):2235-43. doi:10.1016/S0140-6736(14)61373-8.
263. Cleland JG, Massie BM, Packer M. Sudden death in heart failure: vascular or electrical? Eur J Heart Fail. 1999;1(1):41-5. doi:10.1016/S1388-9842(99)00009-4.
264. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. Eur Heart J. 2015;36(30):1990-7. doi:10.1093/eurheartj/ehv186.
265. Cleland JG, Calvert M, Freemantle N, et al. The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART). Eur J Heart Fail. 2011;13(2):227-33. doi:10.1093/eurjhf/hfq230.
266. Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2013;61(18):1860-70. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.014.
267. Mondésert B, Khairy P, Schram G, et al. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. Heart Rhythm. 2016;13(6):1221-7. doi:10.1016/j.hrthm.2016.01.019.
268. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. Circulation. 2002;106(17):2194-9. doi:10.1161/01.cir.0000035653.72855.bf.
269. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al.; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. Lancet. 2003;362(9377):7-13. doi:10.1016/S0140-6736(03)13800-7.
270. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. N Engl J Med. 1997;337(22):1576-83. doi:10.1056/NEJM199711273372202.
271. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg . Canadian Implantable Defibrillator Study. Eur Heart J. 2000;21(24):2071-8. doi:10.1053/euhj.2000.2476.
272. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS) : a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. Circulation. 2000;101(11):1297-302. doi:10.1161/01.cir.101.11.1297.
273. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest : the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Circulation. 2000;102(7):748-54. doi:10.1161/01.cir.102.7.748.
274. Oseroff O, Retyk E, Bochoeyer A. Subanalyses of secondary prevention implantable cardioverter-defibrillator trials: antiarrhythmics versus implantable defibrillators (AVID), Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS), and Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). Curr Opin Cardiol. 2004;19(1):26-30. doi:10.1097/00001573-200401000-00007.
275. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), European Society of Neuroradiology (ESNR), European Stroke Organization (ESO), Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), Society of Interventional Radiology (SIR), Society of NeuroInterventional Surgery (SNIS), and World Stroke Organization (WSO); Sacks D, Baxter B, Campbell BCV, et al. Multisociety Consensus Quality Improvement Revised Consensus Statement for Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. Int J Stroke. 2018;13(6):612-32. doi:10.1177/1747493018778713.
276. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. N Engl J Med. 2017;377(1):41-51. doi:10.1056/NEJMoa1609758.
277. Valembois L, Audureau E, Takeda A, et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;9(9):CD005049. doi:10.1002/14651858.CD005049.pub5.
278. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008;358(25):2678-87. doi:10.1056/NEJMoa0800456. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363(14):1384.
279. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, et al. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? J Am Coll Cardiol. 2009 J;53(4):355-60. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.043.
280. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al.; Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of beta-blockers, amiodarone plus beta-blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. JAMA. 2006;295(2):165-71. doi:10.1001/jama.295.2.165.
281. Sapp JL, Wells GA, Parkash R, et al. Ventricular Tachycardia Ablation versus Escalation of Antiarrhythmic Drugs. N Engl J Med. 2016;375(2):111-21. doi:10.1056/NEJMoa1513614.
282. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. Heart Rhythm. 2010;7(7):865-9. doi:10.1016/j.hrthm.2010.03.036.
283. Penela D, Van Huls Van Taxis C, Aguinaga L, et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2013;62(13):1195-202. doi:10.1016/j.jacc.2013.06.012. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):746. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.001.
284. Lee A, Denman R, Haqqani HM. Ventricular Ectopy in the Context of Left Ventricular Systolic Dysfunction: Risk Factors and Outcomes Following Catheter Ablation. Heart Lung Circ. 2019;28(3):379-88. doi:10.1016/j.hlc.2018.01.012.
285. Mountantonakis SE, Frankel DS, Gerstenfeld EP, et al. Reversal of outflow tract ventricular premature depolarization-induced cardiomyopathy with ablation: effect of residual arrhythmia burden and preexisting cardiomyopathy on outcome. Heart Rhythm. 2011;8(10):1608-14. doi:10.1016/j.hrthm.2011.04.026.
286. Oomen AWGJ, Dekker LRC, Meijer A. Catheter ablation of symptomatic idiopathic ventricular arrhythmias : A five-year single-centre experience. Neth Heart J. 2018;26(4):210-6. doi:10.1007/s12471-018-1085-5.
287. Zang M, Zhang T, Mao J, et al. Beneficial effects of catheter ablation of frequent premature ventricular complexes on left ventricular function. Heart. 2014;100(10):787-93. doi:10.1136/heartjnl-2013-305175.
288. Bogun F, Crawford T, Reich S, et al. Radiofrequency ablation of frequent, idiopathic premature ventricular complexes: comparison with a control group without intervention. Heart Rhythm. 2007;4(7):863-7. doi:10.1016/j.hrthm.2007.03.003.
289. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure. N Engl J Med. 1995;333(2):77-82. doi:10.1056/NEJM199507133330201.
290. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. Heart Rhythm. 2018;15(2):159-63. doi:10.1016/j.hrthm.2017.12.018.
291. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2017;5(1):28-38. doi:10.1016/j.jchf.2016.09.017. Erratum in: JACC Heart Fail. 2017;5(4):316. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.006.
292. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. Circulation. 2021;143(14):1343-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048477.
293. Francone M. Role of cardiac magnetic resonance in the evaluation of dilated cardiomyopathy: diagnostic contribution and prognostic significance. ISRN Radiol. 2014;2014:365404. doi:10.1155/2014/365404.
294. Link MS, Costeas XF, Griffith JL, et al. High incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with syncope of unknown etiology and inducible ventricular arrhythmias. J Am Coll Cardiol. 1997;29(2):370-5. doi:10.1016/s0735-1097(96)00477-9.
295. Goldberger JJ, Subačius H, Patel T, et al. Sudden cardiac death risk stratification in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2014;63(18):1879-89. doi:10.1016/j.jacc.2013.12.021.
296. Chatterjee S, Ghosh J, Lichstein E, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes with dronedarone in patients with atrial fibrillation or heart failure. Am J Cardiol. 2012;110(4):607-13. doi:10.1016/j.amjcard.2012.04.034.
297. Atti V, Vuddanda V, Turagam MK, et al. Prophylactic catheter ablation of ventricular tachycardia in ischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Interv Card Electrophysiol. 2018;53(2):207-15. doi:10.1007/s10840-018-0376-5.
298. Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Heart Rhythm. 2016;13(7):1552-9. doi:10.1016/j.hrthm.2016.03.004.

299. Dinov B, Fiedler L, Schönbauer R, et al. Outcomes in catheter ablation of ventricular tachycardia in dilated nonischemic cardiomyopathy compared with ischemic cardiomyopathy: results from the Prospective Heart Centre of Leipzig VT (HELP-VT) Study. Circulation. 2014;129(7):728-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003063.
300. Blanck Z, Dhala A, Deshpande S, et al. Bundle branch reentrant ventricular tachycardia: cumulative experience in 48 patients. J Cardiovasc Electrophysiol. 1993;4(3):253-62. doi:10.1111/j.1540-8167.1993.tb01228.x.
301. Caceres J, Jazayeri M, McKinnie J, et al. Sustained bundle branch reentry as a mechanism of clinical tachycardia. Circulation. 1989;79(2):256-70. doi:10.1161/01.cir.79.2.256.
302. Proietti R, Essebag V, Beardsall J, et al. Substrate-guided ablation of haemodynamically tolerated and untolerated ventricular tachycardia in patients with structural heart disease: effect of cardiomyopathy type and acute success on long-term outcome. Europace. 2015;17(3):461-7. doi:10.1093/europace/euu326.
303. Tzou WS, Tung R, Frankel DS, et al. Ventricular Tachycardia Ablation in Severe Heart Failure: An International Ventricular Tachycardia Ablation Center Collaboration Analysis. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2017;10(1):e004494. doi:10.1161/CIRCEP.116.004494. Erratum in: Circ Arrhythm Electrophysiol. 2018;11(8):e000029. doi:10.1161/HAE.0000000000000029.
304. Maury P, Baratto F, Zeppenfeld K, et al. Radio-frequency ablation as primary management of well-tolerated sustained monomorphic ventricular tachycardia in patients with structural heart disease and left ventricular ejection fraction over 30%. Eur Heart J. 2014;35(22):1479-85. doi:10.1093/eurheartj/ehu040.
305. Clemens M, Peichl P, Wichterle D, et al. Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia as the First-Line Therapy in Patients With Coronary Artery Disease and Preserved Left Ventricular Systolic Function: Long-Term Results. J Cardiovasc Electrophysiol. 2015;26(10):1105-10. doi:10.1111/jce.12751.
306. Tung R, Vaseghi M, Frankel DS, et al. Freedom from recurrent ventricular tachycardia after catheter ablation is associated with improved survival in patients with structural heart disease: An International VT Ablation Center Collaborative Group study. Heart Rhythm. 2015;12(9):1997-2007. doi:10.1016/j.hrthm.2015.05.036.
307. Muser D, Santangeli P, Castro SA, et al. Long-Term Outcome After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2016;9(10):e004328. doi:10.1161/CIRCEP.116.004328.
308. Ebert M, Wijnmaalen AP, de Riva M, et al. Prevalence and Prognostic Impact of Pathogenic Variants in Patients With Dilated Cardiomyopathy Referred for Ventricular Tachycardia Ablation. JACC Clin Electrophysiol. 2020;6(9):1103-14. doi:10.1016/j.jacep.2020.04.025.
309. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. Eur J Heart Fail. 2012 Sep;14(9):1030-40. doi:10.1093/eurjhf/hfs097.
310. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. Eur Heart J. 2005;26(13):1303-8. doi:10.1093/eurheartj/ehi166.
311. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. Circulation. 2006;114(1):18-25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560.
312. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. Int J Cardiol. 2013;168(4):4093-7. doi:10.1016/j.ijcard.2013.07.017.
313. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. Postgrad Med J. 2012;88(1046):706-12. doi:10.1136/postgradmedj-2011-130698.
314. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. Chest. 2010;137(2):263-72. doi:10.1378/chest.09-1584.
315. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. BMJ. 2011;342:d124. doi:10.1136/bmj.d124.
316. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. Eur Heart J. 2012;33(12):1500-10. doi:10.1093/eurheartj/ehr488.
317. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361(12):1139-51. doi:10.1056/NEJMoa0905561. Erratum in: N Engl J Med. 2010;363(19):1877.
318. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(11):981-92. doi:10.1056/NEJMoa1107039.
319. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-91. doi:10.1056/NEJMoa1009638.
320. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2013;369(22):2093-104. doi:10.1056/NEJMoa1310907.
321. Shin SY, Han SJ, Kim JS, et al. Identification of Markers Associated With Development of Stroke in "Clinically Low-Risk" Atrial Fibrillation Patients. J Am Heart Assoc. 2019;8(21):e012697. doi:10.1161/JAHA.119.012697.
322. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, et al. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: A nationwide cohort study. Sci Rep. 2016;6:27410. doi:10.1038/srep27410.
323. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al.; RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. N Engl J Med. 2013;369(13):1206-14. doi:10.1056/NEJMoa1300615.
324. Carnicelli AP, De Caterina R, Halperin JL, et al.; ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban for the Prevention of Thromboembolism in Patients With Atrial Fibrillation and Bioprosthetic Valves. Circulation. 2017;135(13):1273-5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026714.
325. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2014;383(9921):955-62. doi:10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
326. Pedersen OD, Bagger H, Kober L, Torp-Pedersen C. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. Circulation. 1999;100(4):376-80. doi:10.1161/01.cir.100.4.376.
327. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. J Am Coll Cardiol. 2005;45(4):525-30. doi:10.1016/j.jacc.2004.09.076.
328. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, et al.; EMPHASIS-HF Study Investigators. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(18):1598-603. doi:10.1016/j.jacc.2011.11.063.
329. Han M, Zhang Y, Sun S, et al. Renin-angiotensin system inhibitors prevent the recurrence of atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Cardiovasc Pharmacol. 2013;62(4):405-15. doi:10.1097/FJC.0b013e3182a094a1.
330. Brodsky MA, Allen BJ, Walker CJ 3rd, et al. Amiodarone for maintenance of sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation in the setting of a dilated left atrium. Am J Cardiol. 1987;60(7):572-5. doi:10.1016/0002-9149(87)90307-9.
331. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators. Circulation. 1998;98(23):2574-9. doi:10.1161/01.cir.98.23.2574.
332. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). Heart. 2009;95(11):924-30. doi:10.1136/hrt.2008.158931.
333. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, et al. Oral amiodarone increases the efficacy of direct-current cardioversion in restoration of sinus rhythm in patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2000;21(1):66-73. doi:10.1053/euhj.1999.1734.
334. Hagens VE, Crijns HJ, Van Veldhuisen DJ, et al.; RAte Control versus Electrical cardioversion for persistent atrial fibrillation study group. Rate control versus rhythm control for patients with persistent atrial fibrillation with mild to moderate heart failure: results from the RAte Control versus Electrical cardioversion (RACE) study. Am Heart J. 2005;149(6):1106-11. doi:10.1016/j.ahj.2004.11.030.
335. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA, et al.; Rate Control versus Electrical Cardioversion for Persistent Atrial Fibrillation Study Group. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2002;347(23):1834-40. doi:10.1056/NEJMoa021375.
336. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. Int J Cardiol. 2006;110(1):27-32. doi:10.1016/j.ijcard.2005.06.048.
337. Hofmann R, Wimmer G, Leisch F. Intravenous amiodarone bolus immediately controls heart rate in patients with atrial fibrillation accompanied by severe congestive heart failure. Heart. 2000;84(6):635. doi:10.1136/heart.84.6.635.
338. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML, et al.; RACE and AFFIRM Investigators. Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. Europace. 2006;8(11):935-42. doi:10.1093/europace/eul106.
339. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β-Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. Circ Heart Fail. 2015;8(5):871-9. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002285.
340. Segal JB, McNamara RL, Miller MR, et al. The evidence regarding the drugs used for ventricular rate control. J Fam Pract. 2000;49(1):47-59.
341. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. BMJ. 2015;351:h4451. doi:10.1136/bmj.h4451. Erratum in: BMJ. 2015;351:h4937. doi:10.1136/bmj.h4937.
342. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. PLoS One. 2018;13(3):e0193924. doi:10.1371/journal.pone.0193924.

343. Chatterjee NA, Upadhyay GA, Ellenbogen KA, et al. Atrioventricular nodal ablation in atrial fibrillation: a meta-analysis and systematic review. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2012;5(1):68-76. doi:10.1161/CIRCEP.111.967810.
344. Brignole M, Botto G, Mont L, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients undergoing atrioventricular junction ablation for permanent atrial fibrillation: a randomized trial. Eur Heart J. 2011;32(19):2420-9. doi:10.1093/eurheartj/ehr162.
345. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al.; APAF-CRT Trial Investigators. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. Eur Heart J. 2021;42(46):4731-9. doi:10.1093/eurheartj/ehab569. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(46):4768. doi:10.1093/eurheartj/ehab669. Erratum in: Eur Heart J. 2022;43(5):386. doi:10.1093/eurheartj/ehab831.
346. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. Europace. 2012;14(10):1490-7. doi:10.1093/europace/eus193.
347. Ousdigian KT, Borek PP, Koehler JL, et al. The epidemic of inadequate biventricular pacing in patients with persistent or permanent atrial fibrillation and its association with mortality. Circ Arrhythm Electrophysiol. 2014;7(3):370-6. doi:10.1161/CIRCEP.113.001212.
348. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. Heart Rhythm. 2011;8(9):1469-75. doi:10.1016/j.hrthm.2011.04.015.
349. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al.; Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363(25):2385-95. doi:10.1056/NEJMoa1009540.
350. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). JACC Heart Fail. 2013;1(6):500-7. doi:10.1016/j.jchf.2013.06.003.
351. Ganesan AN, Brooks AG, Roberts-Thomson KC, et al. Role of AV nodal ablation in cardiac resynchronization in patients with coexistent atrial fibrillation and heart failure a systematic review. J Am Coll Cardiol. 2012;59(8):719-26. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.891.
352. Rationale and design of a study assessing treatment strategies of atrial fibrillation in patients with heart failure: the Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure (AF-CHF) trial. Am Heart J. 2002;144(4):597-607.
353. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al.; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;378(5):417-27. doi:10.1056/NEJMoa1707855.
354. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al.; CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(13):1261-74. doi:10.1001/jama.2019.0693.
355. Chen C, Zhou X, Zhu M, et al. Catheter ablation versus medical therapy for patients with persistent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of evidence from randomized controlled trials. J Interv Card Electrophysiol. 2018;52(1):9-18. doi:10.1007/s10840-018-0349-8.
356. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. N Engl J Med. 2005;352(3):225-37. doi:10.1056/NEJMoa043399. Erratum in: N Engl J Med. 2005;352(20):2146.
357. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al.; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;344(22):1651-8. doi:10.1056/NEJM200105313442201.
358. Schmieder RE, Rockstroh JK. Efficacy and tolerance of low-dose loop diuretics in hypertension. Cardiology. 1994;84 Suppl 2:36-42. doi:10.1159/000176455.
359. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the antihypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Arzneimittelforschung. 1988;38(1A):190-3.
360. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 — effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis. J Hypertens. 2018;36(8):1637-47. doi:10.1097/HJH.0000000000001777.
361. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, et al.; MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail. 2003;5(5):659-67. doi:10.1016/s1388-9842(03)00163-6.
362. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2000;283(15):1967-75. Erratum in: JAMA 2002;288(23):2976.
363. Dorszewski A, Göhmann E, Dorszewski B, et al. Vasodilation by urapidil in the treatment of chronic congestive heart failure in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitors is not beneficial: results of a placebo-controlled, double-blind study. J Card Fail. 1997;3(2):91-6. doi:10.1016/s1071-9164(97)90040-3.
364. Bayliss J, Norell MS, Canepa-Anson R, et al. Clinical importance of the renin-angiotensin system in chronic heart failure: double blind comparison of captopril and prazosin. Br Med J (Clin Res Ed). 1985;290(6485):1861-5. doi:10.1136/bmj.290.6485.1861.
365. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al.; Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2008;372(9645):1231-9. doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
366. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al.; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med. 2007;357(22):2248-61. doi:10.1056/NEJMoa0706201.
367. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353(9169):2001-7.
368. Fox K, Ford I, Steg PG, et al.; BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial. Eur Heart J. 2009;30(19):2337-45. doi:10.1093/eurheartj/ehp358.
369. Vitale C, Spoletini I, Malorni W, et al. Efficacy of trimetazidine on functional capacity in symptomatic patients with stable exertional angina--the VASCO-angina study. Int J Cardiol. 2013;168(2):1078-81. doi:10.1016/j.ijcard.2012.11.001.
370. Vitale C, Wajngaten M, Sposato B, et al. Trimetazidine improves left ventricular function and quality of life in elderly patients with coronary artery disease. Eur Heart J. 2004;25(20):1814-21. doi:10.1016/j.ehj.2004.06.034.
371. Gao D, Ning N, Niu X, et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart. 2011;97(4):278-86. doi:10.1136/hrt.2010.208751.
372. Wilson SR, Scirica BM, Braunwald E, et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes) 36 Trial. J Am Coll Cardiol. 2009;53(17):1510-6. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.037.
373. Wei J, Wu T, Yang Q, et al. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Int J Cardiol. 2011;146(1):4-12. doi:10.1016/j.ijcard.2010.05.019.
374. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med. 1986;314(24):1547-52. doi:10.1056/NEJM198606123142404.
375. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. J Card Fail. 1999;5(3):178-87. doi:10.1016/s1071-9164(99)90001-5.
376. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325(5):303-10. doi:10.1056/NEJM199108013250502.
377. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet. 2002;359(9314):1269-75. doi:10.1016/S0140-6736(02)08265-X. Erratum in: Lancet 2002;360(9335):806.
378. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al.; REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. N Engl J Med. 2022;387(15):1351-60. doi:10.1056/NEJMoa2206606.
379. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al.; STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2016;374(16):1511-20. doi:10.1056/NEJMoa1602001.
380. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021;143(4):326-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783. Erratum in: Circulation. 2021;143(4):e30. doi:10.1161/CIR.0000000000000954.
381. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation. 2005;111(5):583-90. doi:10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1.
382. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care. 2005;28(10):2345-51. doi:10.2337/diacare.28.10.2345.
383. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U. K. General Practice Research Database. Diabetes Care. 2010 33(6):1213-8. doi:10.2337/dc09-2227.
384. Boussageon R, Supper I, Bejan-Angoulvant T, et al. Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials. PLoS Med. 2012;9(4):e1001204. doi:10.1371/journal.pmed.
385. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al.; RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. Lancet. 2009;373(9681):2125-35. doi:10.1016/S0140-6736(09)60953-3.
386. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013;369(14):1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
387. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(3):232-42.

doi:10.1056/NEJMoa1501352. Erratum in: N Engl J Med. 2015;373(6):586. doi:10.1056/NEJMx150029.
388. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(1):69-79. doi:10.1001/jama.2018.18269.
389. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al.; Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2016;1(2):126-35. doi:10.1001/jamacardio.2016.0103.
390. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(13):1228-39. doi:10.1056/NEJMoa1612917.
391. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827.
392. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2015;373(23):2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225.
393. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016;375(19):1834-44. doi:10.1056/NEJMoa1607141.
394. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;381(9):841-51. doi:10.1056/NEJMoa1901118.
395. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-30. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
396. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Eur J Heart Fail. 2017;19(1):69-77. doi:10.1002/ejhf.657.
397. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;316(5):500-8. doi:10.1001/jama.2016.10260.
398. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):189. doi:10.1186/s12933-021-01366-8.
399. Hawkins NM, MacDonald MR, Petrie MC, et al. Bisoprolol in patients with heart failure and moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2009;11(7):684-90. doi:10.1093/eurjhf/hfp066.
400. Lainscak M, Podbregar M, Kovacic D, et al. Differences between bisoprolol and carvedilol in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Respir Med. 2011;105 Suppl 1:S44-9. doi:10.1016/S0954-6111(11)70010-5.
401. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. J Am Coll Cardiol. 2010;55(17):1780-7. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.024.
402. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2005;2005(4):CD003566. doi:10.1002/14651858.CD003566.pub2.
403. Düngen HD, Apostolovic S, Inkrot S, et al.; CIBIS-ELD investigators and Project Multicentre Trials in the Competence Network Heart Failure. Titration to target dose of bisoprolol vs. carvedilol in elderly patients with heart failure: the CIBIS-ELD trial. Eur J Heart Fail. 2011;13(6):670-80. doi:10.1093/eurjhf/hfr020.
404. Tavazzi L, Swedberg K, Komajda M, et al.; SHIFT Investigators. Clinical profiles and outcomes in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: an efficacy and safety analysis of SHIFT study. Int J Cardiol. 2013;170(2):182-8. doi:10.1016/j.ijcard.2013.10.068.
405. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al.; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013;368(13):1210-9. doi:10.1056/NEJMoa1214865.
406. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017;317(19):1958-66. doi:10.1001/jama.2017.5427. Erratum in: JAMA. 2017;317(23):2453. doi:10.1001/jama.2017.7019.
407. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al.; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency†. Eur Heart J. 2015;36(11):657-68. doi:10.1093/eurheartj/ehu385.
408. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al.; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. Lancet. 2020;396(10266):1895-904. doi:10.1016/S0140-6736(20)32339-4. Erratum in: Lancet. 2021;398(10315):1964. doi:10.1016/S0140-6736(21)02492-2.
409. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al.; IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. Lancet. 2022;400(10369):2199-209. doi:10.1016/S0140-6736(22)02083-9.
410. Comin-Colet J, Lainscak M, Dickstein K, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on health-related quality of life in patients with chronic heart failure and iron deficiency: a subanalysis of the FAIR-HF study. Eur Heart J. 2013;34(1):30-8. doi:10.1093/eurheartj/ehr504.
411. Anker SD, Comin Colet J, et al.; FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. N Engl J Med. 2009;361(25):2436-48. doi:10.1056/NEJMoa0908355.
412. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al.Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2023;25(4):528-37. doi:10.1002/ejhf.2810.
413. Salah HM, Savarese G, Rosano GMC, et al. Intravenous iron infusion in patients with heart failure: a systematic review and study-level meta-analysis. ESC Heart Fail. 2023;10(2):1473-80. doi:10.1002/ehf2.14310.
414. Vukadinović D, Abdin A, Emrich I, et al. Efficacy and safety of intravenous iron repletion in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Cardiol. 2023;112(7):954-66. doi:10.1007/s00392-023-02207-2.
415. Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2023;25(7):1080-90. doi:10.1002/ejhf.2860.
416. White WB, Saag KG, Becker MA, et al.; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-10. doi:10.1056/NEJMoa1710895.
417. Arfè A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al.; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. BMJ. 2016;354:i4857. doi:10.1136/bmj.i4857.
418. Verma S, Eikelboom JW, Nidorf SM, et al. Colchicine in cardiac disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:96. doi:10.1186/s12872-015-0068-3.
419. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al.; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-16. doi:10.1056/NEJMoa1805689.
420. Gundapaneni BK, Sultan MB, Keohane DJ, Schwartz JH. Tafamidis delays neurological progression comparably across Val30Met and non-Val30Met genotypes in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Eur J Neurol. 2018;25(3):464-8. doi:10.1111/ene.13510.
421. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021;23(2):277-85. doi:10.1002/ejhf.2027.
422. Sultan MB, Gundapaneni B, Schumacher J, Schwartz JH. Treatment With Tafamidis Slows Disease Progression in Early-Stage Transthyretin Cardiomyopathy. Clin Med Insights Cardiol. 2017;11:1179546817730322. doi:10.1177/1179546817730322.
423. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. J Am Coll Cardiol. 2006;48(8):1527-37. doi:10.1016/j.jacc.2006.06.055.
424. Glassman AH. Cardiovascular effects of tricyclic antidepressants. Annu Rev Med. 1984;35:503-11. doi:10.1146/annurev.me.35.020184.002443.
425. Pacher P, Ungvari Z, Nanasi PP, et al. Speculations on difference between tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants on their cardiac effects. Is there any? Curr Med Chem. 1999;6(6):469-80.
426. Jordan S, Koprivica V, Chen R, et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor. Eur J Pharmacol. 2002;441(3):137-40. doi:10.1016/s0014-2999(02)01532-7.
427. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al.; SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. J Am Coll Cardiol. 2010;56(9):692-9. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.068.
428. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al.; MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(24):2683-93. doi:10.1001/jama.2016.7635.
429. Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women, and minorities in heart failure clinical trials. Arch Intern Med. 2002;162(15):1682-8. doi:10.1001/archinte.162.15.1682.
430. Seo WW, Park JJ, Park HA, et al. Guideline-directed medical therapy in elderly patients with heart failure with reduced ejection fraction: a cohort study. BMJ Open. 2020;10(2):e030514. doi:10.1136/bmjopen-2019-030514.

431. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26(3):215-25. doi:10.1093/eurheartj/ehi115.
432. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347(18):1397-402. doi:10.1056/NEJMoa020265.
433. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol. 2000;35(6):1628-37. doi:10.1016/s0735-1097(00)00582-9.
434. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
435. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-98. doi:10.1056/NEJMoa2206286.
436. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020;141(5):352-61. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
437. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2020;142(13):1236-45. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047643.
438. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al.; Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J. 2018;39(1):26-35. doi:10.1093/eurheartj/ehx564.
439. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al.; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2016;37(5):455-62. doi:10.1093/eurheartj/ehv464.
440. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. Circulation. 2006;114(5):397-403. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347.
441. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2012;(2):CD003838. doi:10.1002/14651858.CD003838.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016;4:CD003838. doi:10.1002/14651858.CD003838.pub4.
442. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-92. doi:10.1056/NEJMoa1313731.
443. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOPCAT Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2018;3(10):1000-5. doi:10.1001/jamacardio.2018.2568.
444. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al.; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J. 2006;27(19):2338-45. doi:10.1093/eurheartj/ehl250.
445. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362(9386):777-81. doi:10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
446. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Crijns HJ, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from SENIORS. Eur J Heart Fail. 2012;14(10):1171-8. doi:10.1093/eurjhf/hfs100.
447. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al.; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). J Am Coll Cardiol. 2009;53(23):2150-8. doi:10.1016/j.jacc.2009.02.046.
448. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. J Am Coll Cardiol. 2009;53(2):184-92. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.031.
449. Martin N, Manoharan K, Thomas J, et al. Beta-blockers and inhibitors of the renin-angiotensin aldosterone system for chronic heart failure with preserved ejection fraction. Cochrane Database Syst Rev. 2018;6(6):CD012721. doi:10.1002/14651858.CD012721.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2021;5:CD012721. doi:10.1002/14651858.CD012721.pub3.
450. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet. 2003;362(9386):767-71. doi:10.1016/S0140-6736(03)14283-3.
451. Park S, Ahn JM, Kim TO, et al.; IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in Patients With Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2020;76(12):1395-406. doi:10.1016/j.jacc.2020.07.047.
452. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, et al.; CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Comparison of five-year outcomes of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with left ventricular ejection fractions≤50% versus >50% (from the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2). Am J Cardiol. 2014;114(7):988-96. doi:10.1016/j.amjcard.2014.07.007.
453. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, et al. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network meta-analysis. Eur J Cardiothorac Surg. 2020:ezaa319. doi:10.1093/ejcts/ezaa319.
454. Mehta P, Imamura T, Juricek C, et al. Combined Left Ventricular Assist Device and Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: Should We Bypass the Bypass? ASAIO J. 2020;66(1):32-7. doi:10.1097/MAT.0000000000000956.
455. Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. Eur J Cardiothorac Surg. 2019;56(2):230-70. doi:10.1093/ejcts/ezz098.
456. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Circulation. 2016;133(22):2132-40. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.021168.
457. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. N Engl J Med. 2011;364(23):2187-98. doi:10.1056/NEJMoa1103510.
458. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. J Am Coll Cardiol. 2008;51(15):1466-72. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.067.
459. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. Circulation. 2003;108(3):319-24. doi:10.1161/01.CIR.0000079171.43055.46.
460. Wacławski J, Wilczek K, Hudzik B, et al. Aortic balloon valvuloplasty as a bridge-to-decision in patients with aortic stenosis. Postepy Kardiol Interwencyjnej. 2019;15(2):195-202. doi:10.5114/aic.2019.86012.
461. Zhong J, Kamp N, Bansal A, et al. Balloon Aortic Valvuloplasty in the Modern Era: A Review of Outcomes, Indications, and Technical Advances. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv. 2023;2(4):101002. doi:10.1016/j.jscai.2023.101002.
462. Chaliki HP, Mohty D, Avierinos JF, et al. Outcomes after aortic valve replacement in patients with severe aortic regurgitation and markedly reduced left ventricular function. Circulation. 2002;106(21):2687-93. doi:10.1161/01.cir.0000038498.59829.38.
463. Tornos P, Sambola A, Permanyer-Miralda G, et al. Long-term outcome of surgically treated aortic regurgitation: influence of guideline adherence toward early surgery. J Am Coll Cardiol. 2006;47(5):1012-7. doi:10.1016/j.jacc.2005.10.049.
464. Kaneko T, Ejiofor JI, Neely RC, et al. Aortic Regurgitation With Markedly Reduced Left Ventricular Function Is Not a Contraindication for Aortic Valve Replacement. Ann Thorac Surg. 2016;102(1):41-7. doi:10.1016/j.athoracsur.2015.12.068.
465. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. Circulation. 1999;99(14):1851-7. doi:10.1161/01.cir.99.14.1851.
466. Klodas E, Enriquez-Sarano M, Tajik AJ, et al. Optimizing timing of surgical correction in patients with severe aortic regurgitation: role of symptoms. J Am Coll Cardiol. 1997;30(3):746-52. doi:10.1016/s0735-1097(97)00205-2.
467. Yoon SH, Schmidt T, Bleiziffer S, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement in Pure Native Aortic Valve Regurgitation. J Am Coll Cardiol. 2017;70(22):2752-63. doi:10.1016/j.jacc.2017.10.006.
468. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. Am J Cardiol. 2019;123(3):446-53. doi:10.1016/j.amjcard.2018.10.024.
469. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al.; MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. Circulation. 2017;135(5):410-22. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023340.
470. Chikwe J, Toyoda N, Anyanwu AC, et al. Relation of Mitral Valve Surgery Volume to Repair Rate, Durability, and Survival. J Am Coll Cardiol. 2017:S0735-1097(17)30677-0. doi:10.1016/j.jacc.2017.02.026.
471. David TE, David CM, Tsang W, et al. Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse. J Am Coll Cardiol. 2019;74(8):1044-53. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.052.
472. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al.; EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. N Engl J Med. 2011;364(15):1395-406. doi:10.1056/NEJMoa1009355. Erratum in: N Engl J Med. 2011;365(2):189.
473. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, et al. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;158(1):86-94.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.01.023.
474. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al.; COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. N Engl J Med. 2018;379(24):2307-18. doi:10.1056/NEJMoa1806640.
475. Coats AJS, Anker SD, Baumbach A, et al. The management of secondary mitral regurgitation in patients with heart failure: a joint position statement from the Heart

Failure Association (HFA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(13):1254-69. doi:10.1093/eurheartj/ehab086.
476. Godino C, Munafò A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. J Heart Lung Transplant. 2020;39(12):1353-62. doi:10.1016/j.healun.2020.09.005.
477. Dreyfus GD, Corbi PJ, Chan KM, Bahrami T. Secondary tricuspid regurgitation or dilatation: which should be the criteria for surgical repair? Ann Thorac Surg. 2005;79(1):127-32. doi:10.1016/j.athoracsur.2004.06.057.
478. Van de Veire NR, Braun J, Delgado V, et al. Tricuspid annuloplasty prevents right ventricular dilatation and progression of tricuspid regurgitation in patients with tricuspid annular dilatation undergoing mitral valve repair. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011;141(6):1431-9. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.05.050.
479. Chikwe J, Itagaki S, Anyanwu A, Adams DH. Impact of Concomitant Tricuspid Annuloplasty on Tricuspid Regurgitation, Right Ventricular Function, and Pulmonary Artery Hypertension After Repair of Mitral Valve Prolapse. J Am Coll Cardiol. 2015;65(18):1931-8. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.059.
480. Badhwar V, Rankin JS, He M, et al. Performing Concomitant Tricuspid Valve Repair at the Time of Mitral Valve Operations Is Not Associated With Increased Operative Mortality. Ann Thorac Surg. 2017;103(2):587-93. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.06.004.
481. Brescia AA, Ward ST, Watt TMF, et al.; Michigan Mitral Research Group (MMRG). Outcomes of Guideline-Directed Concomitant Annuloplasty for Functional Tricuspid Regurgitation. Ann Thorac Surg. 2020;109(4):1227-32. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.07.035.
482. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, et al. Outcomes of Isolated Tricuspid Valve Surgery Have Improved in the Modern Era. Ann Thorac Surg. 2019;108(1):11-5. doi:10.1016/j.athoracsur.2019.03.004.
483. Kadri AN, Menon V, Sammour YM, et al. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. Heart. 2019;105(23):1813-7. doi:10.1136/heartjnl-2019-315004.
484. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. N Engl J Med. 2001;344(12):873-80. doi:10.1056/NEJM200103223441202.
485. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. N Engl J Med. 2005;352(15):1539-49. doi:10.1056/NEJMoa050496.
486. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J. 2006;27(16):1928-32. doi:10.1093/eurheartj/ehl099.
487. Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. Eur J Heart Fail. 2012;14(6):628-34. doi:10.1093/eurjhf/hfs055.
488. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. N Engl J Med. 2004;350(21):2140-50. doi:10.1056/NEJMoa032423.
489. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013;34(46):3547-56. doi:10.1093/eurheartj/eht290.
490. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361(14):1329-38. doi:10.1056/NEJMoa0906431.
491. Goldenberg I, Kutyifa V, Klein HU, et al. Survival with cardiac-resynchronization therapy in mild heart failure. N Engl J Med. 2014;370(18):1694-701. doi:10.1056/NEJMoa1401426.
492. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al.; REVERSE (REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. J Am Coll Cardiol. 2008;52(23):1834-43. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.027.
493. Daubert C, Gold MR, Abraham WT, et al.; REVERSE Study Group. Prevention of disease progression by cardiac resynchronization therapy in patients with asymptomatic or mildly symptomatic left ventricular dysfunction: insights from the European cohort of the REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction) trial. J Am Coll Cardiol. 2009;54(20):1837-46. doi:10.1016/j.jacc.2009.08.011.
494. Linde C, Gold MR, Abraham WT, et al.; REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction Study Group. Long-term impact of cardiac resynchronization therapy in mild heart failure: 5-year results from the REsynchronization reVErses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction (REVERSE) study. Eur Heart J. 2013;34(33):2592-9. doi:10.1093/eurheartj/eht160.
495. Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. Heart. 2015;101(22):1800-6. doi:10.1136/heartjnl-2015-307634.
496. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al.; Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. N Engl J Med. 2013;368(17):1585-93. doi:10.1056/NEJMoa1210356.
497. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. Eur Heart J. 2002;23(22):1780-7. doi:10.1053/euhj.2002.3232.
498. Brignole M, Pokushalov E, Pentimalli F, et al.; APAF-CRT Investigators. A randomized controlled trial of atrioventricular junction ablation and cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS. Eur Heart J. 2018;39(45):3999-4008. doi:10.1093/eurheartj/ehy555.
499. Yin J, Hu H, Wang Y, et al. Effects of atrioventricular nodal ablation on permanent atrial fibrillation patients with cardiac resynchronization therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin Cardiol. 2014;37(11):707-15. doi:10.1002/clc.22312.
500. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al.; PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). J Cardiovasc Electrophysiol. 2005;16(11):1160-5. doi:10.1111/j.1540-8167.2005.50062.x.
501. Jones DG, Haldar SK, Hussain W, et al. A randomized trial to assess catheter ablation versus rate control in the management of persistent atrial fibrillation in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2013;61(18):1894-903. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.069.
502. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. Eur J Heart Fail. 2014;16(11):1199-205. doi:10.1002/ejhf.143.
503. Funck RC, Mueller HH, Lunati M, et al.; BioPace study group. Characteristics of a large sample of candidates for permanent ventricular pacing included in the Biventricular Pacing for Atrio-ventricular Block to Prevent Cardiac Desynchronization Study (BioPace). Europace. 2014;16(3):354-62. doi:10.1093/europace/eut343.
504. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al.; RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. N Engl J Med. 2007;357(24):2461-71. doi:10.1056/NEJMoa0706695.
505. Steffel J, Robertson M, Singh JP, et al. The effect of QRS duration on cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex: a subgroup analysis of the EchoCRT trial. Eur Heart J. 2015;36(30):1983-9. doi:10.1093/eurheartj/ehv242.
506. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. JAMA Intern Med. 2014;174(8):1340-8. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2717.
507. Kusumoto FM, Calkins H, Boehmer J, et al.; Heart Rhythm Society; American College of Cardiology; American Heart Association. HRS/ACC/AHA expert consensus statement on the use of implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients who are not included or not well represented in clinical trials. J Am Coll Cardiol. 2014;64(11):1143-77. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.008.
508. Sharma PS, Dandamudi G, Herweg B, et al. Permanent His-bundle pacing as an alternative to biventricular pacing for cardiac resynchronization therapy: A multicenter experience. Heart Rhythm. 2018;15(3):413-20. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.014.
509. Vijayaraman P, Dandamudi G, Zanon F, et al. Permanent His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up. Heart Rhythm. 2018;15(3):460-8. doi:10.1016/j.hrthm.2017.10.039.
510. Giraldi F, Cattadori G, Roberto M, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with unfavorable cardiac veins anatomy comparison of surgical versus hemodynamic procedure. J Am Coll Cardiol. 2011;58(5):483-90. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.065.
511. Barba-Pichardo R, Manovel Sánchez A, Fernández-Gómez JM, et al. Ventricular resynchronization therapy by direct His-bundle pacing using an internal cardioverter defibrillator. Europace. 2013;15(1):83-8. doi:10.1093/europace/eus228.
512. Huang W, Su L, Wu S, et al. Benefits of Permanent His Bundle Pacing Combined With Atrioventricular Node Ablation in Atrial Fibrillation Patients With Heart Failure With Both Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Heart Assoc. 2017;6(4):e005309. doi:10.1161/JAHA.116.005309.
513. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. Circulation. 2000;101(8):869-77. doi:10.1161/01.cir.101.8.869.
514. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, et al. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. J Am Coll Cardiol. 2006;47(10):1938-45. doi:10.1016/j.jacc.2006.01.056.
515. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2319-30. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.048.
516. Vijayaraman P, Naperkowski A, Ellenbogen KA, Dandamudi G. Electrophysiologic Insights Into Site of Atrioventricular Block: Lessons From Permanent His Bundle Pacing. JACC Clin Electrophysiol. 2015;1(6):571-81. doi:10.1016/j.jacep.2015.09.012.
517. St John Sutton M, Pfeffer MA, Plappert T, et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular

events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril. Circulation. 1994;89(1):68-75. doi:10.1161/01.cir.89.1.68.
518. Søholm H, Lønborg J, Andersen MJ, et al. Repeated echocardiography after first ever ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention--is it necessary? Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015;4(6):528-36. doi:10.1177/2048872614556000.
519. Daubert MA, White JA, Al-Khalidi HR, et al. Cardiac remodeling after large ST-elevation myocardial infarction in the current therapeutic era. Am Heart J. 2020;223:87-97. doi:10.1016/j.ahj.2020.02.017.
520. Chew DS, Heikki H, Schmidt G, et al. Change in Left Ventricular Ejection Fraction Following First Myocardial Infarction and Outcome. JACC Clin Electrophysiol. 2018;4(5):672-82. doi:10.1016/j.jacep.2017.12.015.
521. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2002;346(12):877-83. doi:10.1056/NEJMoa013474.
522. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, Baughman KL. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2004;292(23):2874-9. doi:10.1001/jama.292.23.2874.
523. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. N Engl J Med. 2005;353(14):1471-80. doi:10.1056/NEJMsa051989.
524. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. N Engl J Med. 1999;341(25):1882-90. doi:10.1056/NEJM199912163412503. Erratum in: N Engl J Med 2000;342(17):1300.
525. Gatzoulis KA, Tsiachris D, Arsenos P, et al. Arrhythmic risk stratification in post-myocardial infarction patients with preserved ejection fraction: the PRESERVE EF study. Eur Heart J. 2019;40(35):2940-9. doi:10.1093/eurheartj/ehz260.
526. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al.; DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. N Engl J Med. 2004;351(24):2481-8. doi:10.1056/NEJMoa041489.
527. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. JACC Heart Fail. 2014;2(6):623-9. doi:10.1016/j.jchf.2014.06.007.
528. Raphael CE, Finegold JA, Barron AJ, et al. The effect of duration of follow-up and presence of competing risk on lifespan-gain from implantable cardioverter defibrillator therapy: who benefits the most? Eur Heart J. 2015;36(26):1676-88. doi:10.1093/eurheartj/ehv102.
529. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2015;31(6):792-9. doi:10.1016/j.cjca.2014.12.031.
530. Erkapic D, Sperzel J, Stiller S, et al., INSURE Investigators. Long-term benefit of implantable cardioverter/defibrillator therapy after elective device replacement: results of the INcidence free SUrvival after ICD REplacement (INSURE) trial — a prospective multicentre study. Eur Heart J. 2013;34(2):130-7. doi:10.1093/eurheartj/ehs177.
531. Kini V, Soufi MK, Deo R, et al. Appropriateness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators at the time of generator replacement: are indications still met? J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):2388-94. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.025.
532. Merchant FM, Jones P, Wehrenberg S, et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life. J Am Heart Assoc. 2014;3(6):e001289. doi:10.1161/JAHA.114.001289.
533. Yap SC, Schaer BA, Bhagwandien RE, et al. Evaluation of the need of elective implantable cardioverter-defibrillator generator replacement in primary prevention patients without prior appropriate ICD therapy. Heart. 2014;100(15):1188-92. doi:10.1136/heartjnl-2014-305535.
534. Alsheikh-Ali AA, Homer M, Maddukuri PV, et al. Time-dependence of appropriate implantable defibrillator therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol. 2008;19(8):784-9. doi:10.1111/j.1540-8167.2008.01111.x.
535. Ader F, De Groote P, Réant P, et al. FLNC pathogenic variants in patients with cardiomyopathies: Prevalence and genotype-phenotype correlations. Clin Genet. 2019;96(4):317-29. doi:10.1111/cge.13594.
536. Kayvanpour E, Sedaghat-Hamedani F, Amr A, et al. Genotype-phenotype associations in dilated cardiomyopathy: meta-analysis on more than 8000 individuals. Clin Res Cardiol. 2017;106(2):127-39. doi:10.1007/s00392-016-1033-6.
537. Ortiz-Genga MF, Cuenca S, Dal Ferro M, et al. Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies. J Am Coll Cardiol. 2016;68(22):2440-51. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.927.
538. van den Hoogenhof MMG, Beqqali A, Amin AS, et al. RBM20 Mutations Induce an Arrhythmogenic Dilated Cardiomyopathy Related to Disturbed Calcium Handling. Circulation. 2018;138(13):1330-42. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031947.
539. Gigli M, Merlo M, Graw SL, et al. Genetic Risk of Arrhythmic Phenotypes in Patients With Dilated Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol. 2019;74(11):1480-90. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.072.
540. Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. Circulation. 2019;140(4):293-302. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410.
541. van Rijsingen IA, Arbustini E, Elliott PM, et al. Risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin a/c mutation carriers a European cohort study. J Am Coll Cardiol. 2012;59(5):493-500. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.078.
542. Thuillot M, Maupain C, Gandjbakhch E, et al. External validation of risk factors for malignant ventricular arrhythmias in lamin A/C mutation carriers. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):253-4. doi:10.1002/ejhf.1384.
543. León Salas B, Trujillo-Martín MM, García García J, et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in primary and secondary prevention of sudden cardiac death: A meta-analysis. Pacing Clin Electrophysiol. 2019;42(9):1253-68. doi:10.1111/pace.13774.
544. Safiullina AA, Uskach TM, Sapelnikov OV, et al. The effectiveness of cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation: results of the 12-month follow-up. Terapevticheskii arkhiv. 2022;94(9):1078-84. (In Russ.) Сафиуллина А.А., Ускач Т.М., Сапельников О.В. и др. Эффективность модуляции сердечной сократимости у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий: результаты 12-месячного наблюдения. Терапевтический архив. 2022;94(9):1078-84. doi:10.26442/00403660.2022.09.201840.
545. Abraham WT, Kuck KH, Goldsmith RL, et al. A Randomized Controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation. JACC Heart Fail. 2018;6(10):874-83. doi:10.1016/j.jchf.2018.04.010. Erratum in: JACC Heart Fail. 2023;11(1):132. doi:10.1016/j.jchf.2022.11.003.
546. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. Am Heart J. 2011;161(2):329-37.e1-2. doi:10.1016/j.ahj.2010.10.025. Erratum in: Am Heart J. 2011;161(6):1220.
547. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2008;29(8):1019-28. doi:10.1093/eurheartj/ehn020.
548. Wiegn P, Chan R, Jost C, et al. Safety, Performance, and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation Delivered by the 2-Lead Optimizer Smart System: The FIX-HF-5C2 Study. Circ Heart Fail. 2020;13(4):e006512. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006512.
549. Giallauria F, Cuomo G, Parlato A, et al. A comprehensive individual patient data meta-analysis of the effects of cardiac contractility modulation on functional capacity and heart failure-related quality of life. ESC Heart Fail. 2020;7(5):2922-32. doi:10.1002/ehf2.12902.
550. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. Ann Thorac Surg. 1992;53(6):1080-90. doi:10.1016/0003-4975(92)90393-i.
551. Garbade J, Gustafsson F, Shaw S, et al. Postmarket Experience With HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device: 30-Day Outcomes From the ELEVATE Registry. Ann Thorac Surg. 2019;107(1):33-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2018.07.092.
552. Jorde UP, Kushwaha SS, Tatooles AJ, et al.; HeartMate II Clinical Investigators. Results of the destination therapy post-food and drug administration approval study with a continuous flow left ventricular assist device: a prospective study using the INTERMACS registry (Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support). J Am Coll Cardiol. 2014;63(17):1751-7. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.053.
553. Kirklin JK, Naftel DC, Kormos RL, et al. Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) analysis of pump thrombosis in the HeartMate II left ventricular assist device. J Heart Lung Transplant. 2014;33(1):12-22. doi:10.1016/j.healun.2013.11.001. Erratum in: J Heart Lung Transplant. 2015;34(10):1356.
554. Mehra MR, Salerno C, Cleveland JC, et al. Healthcare Resource Use and Cost Implications in the MOMENTUM 3 Long-Term Outcome Study. Circulation. 2018 Oct 30;138(18):1923-1934. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035722.
555. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al.; MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. N Engl J Med. 2019;380(17):1618-27. doi:10.1056/NEJMoa1900486.
556. Netuka I, Sood P, Pya Y, et al. Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist System for Treating Advanced HF: A Multicenter Study. J Am Coll Cardiol. 2015;66(23):2579-89. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.083.
557. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, et al. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. Ann Thorac Surg. 1999;67(3):723-30. doi:10.1016/s0003-4975(99)00042-9.
558. Schmitto JD, Hanke JS, Rojas SV, et al. First implantation in man of a new magnetically levitated left ventricular assist device (HeartMate III). J Heart Lung Transplant. 2015;34(6):858-60. doi:10.1016/j.healun.2015.03.001.
559. Starling RC, Estep JD, Horstmanshof DA, et al.; ROADMAP Study Investigators. Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients: The ROADMAP Study 2-Year Results. JACC Heart Fail. 2017;5(7):518-27. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.016.
560. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al.; ExTraMATCH II Collaboration. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Meta-Analysis. J Am Coll Cardiol. 2019;73(12):1430-43. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.072.

561. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al.; ExTraMATCH II Collaboration. Impact of exercise-based cardiac rehabilitation in patients with heart failure (ExTraMATCH II) on mortality and hospitalisation: an individual patient data meta-analysis of randomised trials. Eur J Heart Fail. 2018;20(12):1735-43. doi:10.1002/ejhf.1311.
562. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail. 2015;8(1):33-40. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
563. Taylor RS, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-Based Rehabilitation for Heart Failure: Cochrane Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis. JACC Heart Fail. 2019;7(8):691-705. doi:10.1016/j.jchf.2019.04.023.
564. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. Health Technol Assess. 2019;23(25):1-98. doi:10.3310/hta23250.
565. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):584-92. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.033.
566. Ismail H, McFarlane J, Smart NA. Is exercise training beneficial for heart failure patients taking β-adrenergic blockers? A systematic review and meta-analysis. Congest Heart Fail. 2013;19(2):61-9. doi:10.1111/chf.12000.
567. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016;315(1):36-46. doi:10.1001/jama.2015.17346.
568. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):460-95. doi:10.1177/2047487320913379.
569. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. Am J Med. 2004;116(10):693-706. doi:10.1016/j.amjmed.2003.11.033.
570. Buckley BJR, Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Underhill P, Sankaranarayanan R, Wright DJ, Thijssen DHJ, Lip GYH. Cardiac rehabilitation and all-cause mortality in patients with heart failure: a retrospective cohort study. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1704-10. doi:10.1093/eurjpc/zwab035.
571. Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, Horowitz JD. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. Arch Intern Med. 1999;159(3):257-61. doi:10.1001/archinte.159.3.257.
572. Anderson L, Sharp GA, Norton RJ, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev. 2017;6(6):CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2023 Oct 27;10:CD007130. doi:10.1002/14651858.CD007130.pub5.
573. Chen YW, Wang CY, Lai YH, et al. Home-based cardiac rehabilitation improves quality of life, aerobic capacity, and readmission rates in patients with chronic heart failure. Medicine (Baltimore). 2018;97(4):e9629. doi:10.1097/MD.0000000000009629.
574. Lang CC, Smith K, Wingham J, et al.; REACH-HF investigators,. A randomised controlled trial of a facilitated home-based rehabilitation intervention in patients with heart failure with preserved ejection fraction and their caregivers: the REACH-HFpEF Pilot Study. BMJ Open. 2018;8(4):e019649. doi:10.1136/bmjopen-2017-019649. Erratum in: BMJ Open. 2019;9(3):e019649corr1. doi:10.1136/bmjopen-2017-019649corr1.
575. Zwisler AD, Norton RJ, Dean SG, et al. Home-based cardiac rehabilitation for people with heart failure: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;221:963-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.207.
576. Cavalheiro AH, Silva Cardoso J, Rocha A, et al. Effectiveness of Tele-rehabilitation Programs in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. Health Serv Insights. 2021;14:11786329211021668. doi:10.1177/11786329211021668.
577. Dalal HM, Taylor RS, Jolly K, et al. The effects and costs of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction: The REACH-HF multicentre randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(3):262-72. doi:10.1177/2047487318806358. Erratum in: Eur J Prev Cardiol. 2020;27(18):NP17. doi:10.1177/2047487320974256.
578. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. Circulation. 2019;140(1):e69-e89. doi:10.1161/CIR.0000000000000663.
579. Piotrowicz E, Mierzyńska A, Banach M, et al. Quality of life in heart failure patients undergoing hybrid comprehensive telerehabilitation versus usual care — results of the Telerehabilitation in Heart Failure Patients (TELEREH-HF) Randomized Clinical Trial. Arch Med Sci. 2020;17(6):1599-612. doi:10.5114/aoms.2020.98350.
580. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2011;13(2):115-26. doi:10.1093/eurjhf/hfq219.
581. Schou M, Gustafsson F, Videbaek L, et al.; NorthStar Investigators, all members of The Danish Heart Failure Clinics Network. Extended heart failure clinic follow-up in low-risk patients: a randomized clinical trial (NorthStar). Eur Heart J. 2013;34(6):432-42. doi:10.1093/eurheartj/ehs235.
582. Gelbrich G, Störk S, Kreißl-Kemmer S, et al. Effects of structured heart failure disease management on mortality and morbidity depend on patients' mood: results from the Interdisciplinary Network for Heart Failure Study. Eur J Heart Fail. 2014;16(10):1133-41. doi:10.1002/ejhf.150.
583. Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. Circ Heart Fail. 2020;13(10):e006798. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006798.
584. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. What Are Effective Program Characte ristics of Self-Management Interventions in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-analysis. J Card Fail. 2016;22(11):861-71. doi:10.1016/j.cardfail.2016.06.422.
585. Ivanova GE, Melnikova EV, Shmonin AA, et al. Application of the international classification of functioning in the process of medical rehabilitation. Bulletin of Restorative Medicine. 2018;(6): 2-77. (In Russ.) Иванова Г.Е., Мельникова Е.В., Шмонин А.А. и др. Применение международной классификации функционирования в процессе медицинской реабилитации. Вестник восстановительной медицины. 2018;(6): 2-77.
586. Thomas RJ, Balady G, Banka G, et al. 2018 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Cardiac Rehabilitation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. J Am Coll Cardiol. 2018;71(16):1814-37. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.004.
587. Piepoli MF, Corrà U, Adamopoulos S, et al. Secondary prevention in the clinical management of patients with cardiovascular diseases. Core components, standards and outcome measures for referral and delivery: a policy statement from the cardiac rehabilitation section of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. Endorsed by the Committee for Practice Guidelines of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2014;21(6):664-81. doi:10.1177/2047487312449597.
588. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(10):1169-86. doi:10.1002/ejhf.1531.
589. Ambrosetti M, Abreu A, Cornelissen V, et al. Delphi consensus recommendations on how to provide cardiovascular rehabilitation in the COVID-19 era. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(5):541-57. doi:10.1093/eurjpc/zwaa080.
590. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al.; Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: From theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. Eur J Prev Cardiol. 2015t;22(10):1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
591. Sommaruga M, Angelino E, Della Porta P, et al. Best practice in psychological activities in cardiovascular prevention and rehabilitation: Position Paper. Monaldi Arch Chest Dis. 2018;88(2):966. doi:10.4081/monaldi.2018.966.
592. Agostoni P, Paolillo S, Mapelli M, et al. Multiparametric prognostic scores in chronic heart failure with reduced ejection fraction: a long-term comparison. Eur J Heart Fail. 2018;20(4):700-10. doi:10.1002/ejhf.989.
593. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; American Heart Association. EACPR/AHA Scientific Statement. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Circulation. 2012;126(18):2261-74. doi:10.1161/CIR.0b013e31826fb946.
594. Flynn KE, Piña IL, Whellan DJ, et al.; HF-ACTION Investigators. Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. JAMA. 2009;301(14):1451-9. doi:10.1001/jama.2009.457. Erratum in: JAMA. 2009;302(21):2322.
595. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(5):582-93. doi:10.1177/2047487314526071.
596. Cooper LB, Mentz RJ, Sun JL, et al. Psychosocial Factors, Exercise Adherence, and Outcomes in Heart Failure Patients: Insights From Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). Circ Heart Fail. 2015;8(6):1044-51. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002327. Erratum in: Circ Heart Fail. 2016;9(3):e000014. doi:10.1161/HHF.0000000000000014.
597. Ismail H, McFarlane JR, Nojoumian AH, et al. Clinical outcomes and cardiovascular responses to different exercise training intensities in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. JACC Heart Fail. 2013;1(6):514-22. doi:10.1016/j.jchf.2013.08.006.
598. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2024;3:CD003331. doi:10.1002/14651858.CD003331.pub6.
599. Bjarnason-Wehrens B, Nebel R, Jensen K, et al.; German Society of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (DGPR). Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with reduced left ventricular ejection fraction: The Cardiac Rehabilitation Outcome Study

in Heart Failure (CROS-HF): A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(9):929-52. doi:10.1177/2047487319854140.
600. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercice Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. Eur Heart J. 2001;22(2):125-35. doi:10.1053/euhj.2000.2440.
601. Cowie A, Thow MK, Granat MH, Mitchell SL. Effects of home versus hospital-based exercise training in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2012;158(2):296-8. doi:10.1016/j.ijcard.2012.04.117.
602. Piotrowicz E, Baranowski R, Bilinska M, et al. A new model of home-based telemonitored cardiac rehabilitation in patients with heart failure: effectiveness, quality of life, and adherence. Eur J Heart Fail. 2010;12(2):164-71. doi:10.1093/eurjhf/hfp181.
603. Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. Eur J Prev Cardiol. 2013;20(3):442-67. doi:10.1177/2047487312460484.
604. Gomes Neto M, Durães AR, Conceição LSR, et al. High intensity interval training versus moderate intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2018;261:134-41. doi:10.1016/j.ijcard.2018.02.076.
605. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al.; SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Circulation. 2017;135(9):839-49. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022924.
606. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. Am J Cardiol. 2013;111(10):1466-9. doi:10.1016/j.amjcard.2013.01.303.
607. van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, et al. Lessons from contemporary trials of cardiovascular prevention and rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;232:294-303. doi:10.1016/j.ijcard.2016.12.125.
608. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol. 2016;221:674-81. doi:10.1016/j.ijcard.2016.07.046.
609. Giuliano C, Karahalios A, Neil C, et al. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure — A meta-analysis. Int J Cardiol. 2017;227:413-23. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.023.
610. Santos FV, Chiappa GR, Ramalho SHR, et al. Resistance exercise enhances oxygen uptake without worsening cardiac function in patients with systolic heart failure: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2018;23(1):73-89. doi:10.1007/s10741-017-9658-8.
611. Laoutaris ID, Piotrowicz E, Kallistratos MS, et al.; ARISTOS-HF trial (Aerobic, Resistance, InSpiratory Training OutcomeS in Heart Failure) Investigators. Combined aerobic/resistance/inspiratory muscle training as the 'optimum' exercise programme for patients with chronic heart failure: ARISTOS-HF randomized clinical trial. Eur J Prev Cardiol. 2021;28(15):1626-35. doi:10.1093/eurjpc/zwaa091.
612. Jesus IC, Menezes Junior FJ, Bento PCB, et al. Effect of combined interval training on the cardiorespiratory fitness in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Braz J Phys Ther. 2020;24(1):8-19. doi:10.1016/j.bjpt.2019.04.001.
613. Adamopoulos S, Schmid JP, Dendale P, et al. Combined aerobic/inspiratory muscle training vs. aerobic training in patients with chronic heart failure: The Vent-HeFT trial: a European prospective multicentre randomized trial. Eur J Heart Fail. 2014;16(5):574-82. doi:10.1002/ejhf.70.
614. Wang MH, Yeh ML. Respiratory training interventions improve health status of heart failure patients: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. World J Clin Cases. 2019;7(18):2760-75. doi:10.12998/wjcc.v7.i18.2760.
615. Lin SJ, McElfresh J, Hall B, et al. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2012;23(3):29-36.
616. Montemezzo D, Fregonezi GA, Pereira DA, et al. Influence of inspiratory muscle weakness on inspiratory muscle training responses in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. Arch Phys Med Rehabil. 2014;95(7):1398-407. doi:10.1016/j.apmr.2014.02.022.
617. Ploesteanu RL, Nechita AC, Turcu D, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation in patients with heart failure — review. J Med Life. 2018;11(2):107-18.
618. Gomes Neto M, Oliveira FA, Reis HF, et al. Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on Physiologic and Functional Measurements in Patients With Heart Failure: a systematic review with meta-analysis. J Cardiopulm Rehabil Prev. 2016;36(3):157-66. doi:10.1097/HCR.0000000000000151.
619. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;160(11):774-84. doi:10.7326/M14-0083.
620. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. J Am Coll Cardiol. 2004;44(4):810-9. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.055.
621. Phillips CO, Wright SM, Kern DE, et al. Comprehensive discharge planning with postdischarge support for older patients with congestive heart failure: a meta-analysis. JAMA. 2004;291(11):1358-67. doi:10.1001/jama.291.11.1358. Erratum in: JAMA. 2004;292(9):1022.
622. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2022;145(18):e895-e1032. doi:10.1161/CIR.0000000000001063. Erratum in: Circulation. 2022;145(18):e1033. doi:10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: Circulation. 2022;146(13):e185. doi:10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum in: Circulation. 2023;147(14):e674. doi:10.1161/CIR.0000000000001142.
623. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: Eur Heart J. 2021;42(48):4901. doi:10.1093/eurheartj/ehab670.
624. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med. 2008;358(18):1887-98. doi:10.1056/NEJMoa0801369.
625. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. Arch Intern Med. 2011;171(5):384-94. doi:10.1001/archinternmed.2010.427.
626. SPRINT Research Group; Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015;373(22):2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939. Erratum in: N Engl J Med. 2017;377(25):2506. doi:10.1056/NEJMx170008.
627. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. J Am Coll Cardiol. 2006;47(11):2326-31. doi:10.1016/j.jacc.2006.03.034. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2013;62(18):1727-9.
628. Zinman B, Lachin JM, Inzucchi SE. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Mar 17;374(11):1094. doi:10.1056/NEJMc1600827.
629. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57. doi:10.1056/NEJMoa1611925.
630. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57. doi:10.1056/NEJMoa1812389.
631. Suskin N, Sheth T, Negassa A, Yusuf S. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;37(6):1677-82. doi:10.1016/s0735-1097(01)01195-0.
632. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Eur Heart J. 2015;36(15):939-45. doi:10.1093/eurheartj/ehu514.
633. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. Circulation. 2015;132(19):1786-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015853.
634. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, et al.; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: a meta-analysis of individual patient data. Int J Obes (Lond). 2014;38(8):1110-4. doi:10.1038/ijo.2013.203.
635. dams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J. 2005;149(2):209-16. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005.
636. Harjola VP, Lassus J, Sionis A, et al.; CardShock Study Investigators; GREAT network. Clinical picture and risk prediction of short-term mortality in cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2015;17(5):501-9. doi:10.1002/ejhf.260. Erratum in: Eur J Heart Fail. 2015;17(9):984. doi:10.1002/ejhf.349.
637. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al.; EuroHeart Survey Investigators; Heart Failure Association, European Society of Cardiology. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J. 2006;27(22):2725-36. doi:10.1093/eurheartj/ehl193.
638. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. JAMA. 2006;296(18):2217-26. doi:10.1001/jama.296.18.2217.
639. Arutyunov AG, Rylova AK, Arutyunov GP. Registry of hospitalized patients with circulatory decompensation (Pavlov Registry). Report 1. Current clinical characteristics of patient with circulatory decompensation. Clinical phenotypes of patients. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):23-32. (In Russ.) Арутюнов А.Г., Рылова А.К., Арутюнов Г.П. Регистр госпитализированных пациентов с декомпенсацией кровообращения (павловский регистр). Сообщение 1. Современная клиническая характеристика пациен-

та с декомпенсацией кровообращения. Клинические фенотипы пациентов. Журнал сердечная недостаточность. 2014;15(1):23-32.
640. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. Am J Med. 2003;114(8):625-30. doi:10.1016/s0002-9343(03)00132-3.
641. O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, et al. Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail. 2005;11(3):200-5. doi:10.1016/j.cardfail.2004.08.160.
642. Valente MA, Voors AA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure: clinical characteristics and prognostic significance. Eur Heart J. 2014;35(19):1284-93. doi:10.1093/eurheartj/ehu065.
643. Villevalde SV, Soloveva AE, Zvartau NE, et al. Principles of organization of medical care for patients with heart failure in the system of cardiovascular risk management: focus on continuity of care and patient routing. Practical materials. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(3S):4558. (In Russ.) Виллевальде С.В., Соловьева А.Е., Звартау Н.Э. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с сердечной недостаточностью в системе управления сердечно-сосудистыми рисками: фокус на преемственность и маршрутизацию пациентов. Практические материалы. Российский кардиологический журнал. 2021;26(3S):4558. doi:10.15829/1560-4071-2021-4558.
644. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1):CD000313. doi:10.1002/14651858.CD000313.pub4. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2016;(1):CD000313. doi:10.1002/14651858.CD000313.pub5. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2022;2:CD000313. doi:10.1002/14651858.CD000313.pub6.
645. Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Schefold JC, et al. Decompensated Heart Failure and Renal Failure: What Is the Current Evidence? Curr Heart Fail Rep. 2018;15(4):224-38. doi:10.1007/s11897-018-0397-5.
646. Mebazaa A, Parissis J, Porcher R, et al. Short-term survival by treatment among patients hospitalized with acute heart failure: the global ALARM-HF registry using propensity scoring methods. Intensive Care Med. 2011;37(2):290-301. doi:10.1007/s00134-010-2073-4.
647. Fomin IV, Kraiem N, Polyakov DS, et al. The notion of CHF course stability: Is it acceptable for Russian practice? Kardiologiia. 2018;58(S3):55-63. (In Russ.) Фомин И.В., Краием Н., Поляков Д.С., и др. Понятие стабильности течения ХСН — приемлемо ли оно для российской практики? Кардиология. 2018;58(S3):55-63.
648. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. Eur J Heart Fail. 2005;7(3):423-8. doi:10.1016/j.ejheart.2005.01.001.
649. Shafie AA, Tan YP, Ng CH. Systematic review of economic burden of heart failure. Heart Fail Rev. 2018;23(1):131-45. doi:10.1007/s10741-017-9661-0.
650. McAlister FA, Lawson FM, Teo KK, Armstrong PW. A systematic review of randomized trials of disease management programs in heart failure. Am J Med. 2001;110(5):378-84. doi:10.1016/s0002-9343(00)00743-9.
651. Vinogradova NG, Polyakov DS, Fomin IV, Zhirkova MM. Prognosis of the life of patients with chronic heart failure and atrial fibrillation, depending on the control of hemodynamic parameters and tolerance to physical exertion in the background of basic therapy. Kardiologiia. 2019;59(4S):51-8. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Поляков Д.С., Фомин И.В., Жиркова М.М. Прогноз жизни пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий в зависимости от контроля гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке на фоне базисной терапии. Кардиология. 2019;59(4S):51-8. doi:10.18087/cardio.2622.
652. Vinogradova NG. City Center for the Treatment of Chronic Heart Failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. Kardiologiia. 2019;59(2S):31-9. (In Russ.) Виноградова Н.Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 019;59(2S):31-9.
653. Vinogradova NG, Zhirkova MM, Fomin IV, Polyakov DS. Efficacy of therapy for chronic heart failure at the outpatient stage in the conditions of a municipal center for CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(4):270-8. (In Russ.) Виноградова Н.Г., Жиркова М.М., Фомин И.В., Поляков Д.С. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе в условиях городского центра ХСН. Журнал сердечная недостаточность. 2017;18(4):270-8.
654. Fomin IV, Vinogradova NG, Farzaliev MI, et al. Effectiveness of patient monitoring in a specialized center for the treatment of chronic heart failure. Emergency cardiology and cardiovascular risks. 2018;2(1):221-9. (In Russ.) Фомин И.В., Виноградова Н.Г., Фарзалиев М.И., и др. Эффективность наблюдения пациентов в условиях специализированного центра лечения хронической сердечной недостаточности. Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2018;2(1):221-9.
655. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, et al. Structured telephone support or telemonitoring programmes for patients with chronic heart failure. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(8):CD007228. doi:10.1002/14651858.CD007228.pub2. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2015;(10):CD007228. doi:10.1002/14651858.CD007228.pub3.
656. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al.; TIM-HF Investigators. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. Eur J Heart Fail. 2010;12(12):1354-62. doi:10.1093/eurjhf/hfq199.
657. Jack BW, Chetty VK, Anthony D, et al. A reengineered hospital discharge program to decrease rehospitalization: a randomized trial. Ann Intern Med. 2009;150(3):178-87. doi:10.7326/0003-4819-150-3-200902030-00007.
658. Linden A, Butterworth S. A comprehensive hospital-based intervention to reduce readmissions for chronically ill patients: a randomized controlled trial. Am J Manag Care. 2014;20(10):783-92.
659. Wakefield BJ, Boren SA, Groves PS, Conn VS. Heart failure care management programs: a review of study interventions and meta-analysis of outcomes. J Cardiovasc Nurs. 2013;28(1):8-19. doi:10.1097/JCN.0b013e318239f9e1.
660. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, Ramasundarahettige C, Ibrahim Q, Kabali C, Coppens M, Brian Haynes R, Connolly S. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1427-43. doi:10.1002/ejhf.765.
661. Van Spall HGC, Lee SF, Xie F, et al. Effect of Patient-Centered Transitional Care Services on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: The PACT-HF Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;321(8):753-61. doi:10.1001/jama.2019.0710.
662. Sochalski J, Jaarsma T, Krumholz HM, et al. What works in chronic care management: the case of heart failure. Health Aff (Millwood). 2009;28(1):179-89. doi:10.1377/hlthaff.28.1.179.
663. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2002;39(1):83-9. doi:10.1016/s0735-1097(01)01699-0.
664. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. Circulation. 2002;105(24):2861-6. doi:10.1161/01.cir.0000019067.99013.67.
665. Fomin IV, Vinogradova NG. Organization of specialized medical care for patients with chronic heart failure. Cardiosomatics. 2017;8(3):10-5. (In Russ.) Фомин И.В., Виноградова Н.Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с хроничекой сердечной недостаточностью. CardioСоматика. 2017;8(3):10-5.
666. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. Am Heart J. 2007;154(2):260-6. doi:10.1016/j.ahj.2007.01.041.
667. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, et al.; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-17. doi:10.1093/eurjhf/hft050.
668. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2007;50(8):768-77. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
669. Alon D, Stein GY, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and outcomes of infection-related hospital admissions of heart failure patients. PLoS One. 2013;8(8):e72476. doi:10.1371/journal.pone.0072476.
670. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. Arch Intern Med. 2008;168(8):847-54. doi:10.1001/archinte.168.8.847.
671. Sandoval C, Walter SD, Krueger P, et al. Risk of hospitalization during influenza season among , a cohort of patients with congestive heart failure. Epidemiol Infect. 2007;135(4):574-82. doi:10.1017/S095026880600714X.
672. Vardeny O, Claggett B, Udell JA, et al.; PARADIGM-HF Investigators. Influenza Vaccination in Patients With Chronic Heart Failure: The PARADIGM-HF Trial. JACC Heart Fail. 2016;4(2):152-8. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.012.
673. Mohseni H, Kiran A, Khorshidi R, Rahimi K. Influenza vaccination and risk of hospitalization in patients with heart failure: a self-controlled case series study. Eur Heart J. 2017;38(5):326-33. doi:10.1093/eurheartj/ehw411.
674. Kopel E, Klempfner R, Goldenberg I. Influenza vaccine and survival in acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2014;16(3):264-70. doi:10.1002/ejhf.14.
675. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, J et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. Circulation. 2019;139(5):575-86. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036788.
676. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2021;7(1):97-106. doi:10.1093/ehjqcco/qcaa030.
677. Clive DM, Stoff JS. Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med. 1984;310(9):563-72. doi:10.1056/NEJM198403013100905.
678. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, et al. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin--angiotensin system and hyponatremia. N Engl J Med. 1984;310(6):347-52. doi:10.1056/NEJM198402093100603.
679. Van den Ouweland FA, Gribnau FW, Meyboom RH. Congestive heart failure due to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. Age Ageing. 1988;17(1):8-16. doi:10.1093/ageing/17.1.8.

680. Ungprasert P, Srivali N, Thongprayoon C. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Risk of Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Clin Cardiol. 2016;39(2):111-8. doi:10.1002/clc.22502.
681. Doukky R, Avery E, Mangla A, et al. Impact of Dietary Sodium Restriction on Heart Failure Outcomes. JACC Heart Fail. 2016;4(1):24-35. doi:10.1016/j.jchf.2015.08.007.
682. Paterna S, Gaspare P, Fasullo S, et al. Normal-sodium diet compared with low-sodium diet in compensated congestive heart failure: is sodium an old enemy or a new friend? Clin Sci (Lond). 2008;114(3):221-30. doi:10.1042/CS20070193.
683. Stein C, Helal L, Migliavaca CB, et al. Are the recommendation of sodium and fluid restriction in heart failure patients changing over the past years? A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr ESPEN. 2022;49:129-37. doi:10.1016/j.clnesp.2022.03.032.
684. Driggin E, Cohen LP, Gallagher D, et al. Nutrition Assessment and Dietary Interventions in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2022;79(16):1623-35. doi:10.1016/j.jacc.2022.02.025.
685. De Vecchis R, Paccone A, Di Maio M.Withdrawn: Effects of a restricted water intake on various clinical and laboratory outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Minerva Cardioangiol. 2020. doi:10.23736/S0026-4725.20.05072-0. Epub ahead of print.
686. Walsh CR, Larson MG, Evans JC, et al. Alcohol consumption and risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 2002;136(3):181-91. doi:10.7326/0003-4819-136-3-200202050-00005.
687. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(11):1505-35. doi:10.1002/ejhf.1236.
688. Brisco MA, Zile MR, Hanberg JS, et al. Relevance of Changes in Serum Creatinine During a Heart Failure Trial of Decongestive Strategies: Insights From the DOSE Trial. J Card Fail. 2016;22(10):753-60. doi:10.1016/j.cardfail.2016.06.423.
689. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al.; Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. N Engl J Med. 2012;367(24):2296-304. doi:10.1056/NEJMoa1210357.
690. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al.; UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(6):675-83. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.073.
691. Brännström M, Boman K. Effects of person-centred and integrated chronic heart failure and palliative home care. PREFER: a randomized controlled study. Eur J Heart Fail. 2014;16(10):1142-51. doi:10.1002/ejhf.151.
692. Lund LH, Carrero JJ, Farahmand B, et al. Association between enrolment in a heart failure quality registry and subsequent mortality-a nationwide cohort study. Eur J Heart Fail. 2017;19(9):1107-16. doi:10.1002/ejhf.762.
693. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, et al.; LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. Eur J Heart Fail. 2018;20(7):1128-36. doi:10.1002/ejhf.1145.
694. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, et al. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2018;6(9):757-67. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.019.
695. Theochari CA, Michalopoulos G, Oikonomou EK, et al. Heart transplantation versus left ventricular assist devices as destination therapy or bridge to transplantation for 1-year mortality: a systematic review and meta-analysis. Ann Cardiothorac Surg. 2018;7(1):3-11. doi:10.21037/acs.2017.09.18.
696. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin A, Joseph P. The impact of palliative care on clinical and patient-centred outcomes in patients with advanced heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. Eur J Heart Fail. 2020;22(12):2340-2346. doi:10.1002/ejhf.1783.
697. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, et al. Defining Advanced Heart Failure: A Systematic Review of Criteria Used in Clinical Trials. J Card Fail. 2016;22(7):569-77. doi:10.1016/j.cardfail.2016.03.003.
698. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003;41(10):1797-804. doi:10.1016/s0735-1097(03)00309-7.
699. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. Am J Med. 1991;90(3):353-9. doi:10.1016/0002-9343(91)80016-f.
700. Hummel YM, Liu LCY, Lam CSP, et al. Echocardiographic estimation of left ventricular and pulmonary pressures in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a study utilizing simultaneous echocardiography and invasive measurements. Eur J Heart Fail. 2017;19(12):1651-60. doi:10.1002/ejhf.957.
701. Quiñones MA, Greenberg BH, Kopelen HA, et al. Echocardiographic predictors of clinical outcome in patients with left ventricular dysfunction enrolled in the SOLVD registry and trials: significance of left ventricular hypertrophy. Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2000;35(5):1237-44. doi:10.1016/s0735-1097(00)00511-8.
702. Wong M, Staszewsky L, Latini R, et al. Severity of left ventricular remodeling defines outcomes and response to therapy in heart failure: Valsartan heart failure trial (Val-HeFT) echocardiographic data. J Am Coll Cardiol. 2004;43(11):2022-7. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.053.
703. Rossi A, Cicoira M, Bonapace S, et al. Left atrial volume provides independent and incremental information compared with exercise tolerance parameters in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2007;93(11):1420-5. doi:10.1136/hrt.2006.101261.
704. Paraskevaidis IA, Ikonomidis I, Simitsis P, et al. Multidimensional contractile reserve predicts adverse outcome in patients with severe systolic heart failure: a 4-year follow-up study. Eur J Heart Fail. 2017;19(7):846-61. doi:10.1002/ejhf.787.
705. Lichtenstein DA, Lascols N, Mezière G, Gepner A. Ultrasound diagnosis of alveolar consolidation in the critically ill. Intensive Care Med. 2004;30(2):276-81. doi:10.1007/s00134-003-2075-6.
706. Platz E, Lewis EF, Uno H, et al. Detection and prognostic value of pulmonary congestion by lung ultrasound in ambulatory heart failure patients. Eur Heart J. 2016;37(15):1244-51. doi:10.1093/eurheartj/ehv745.
707. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al.; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. JAMA. 2008;299(22):2656-66. doi:10.1001/jama.299.22.2656.
708. Hawkins NM, Wang D, McMurray JJ, et al.; CHARM Investigators and Committees. Prevalence and prognostic implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy in heart failure: evidence from the CHARM programme. Heart. 2007;93(1):59-64. doi:10.1136/hrt.2005.083949.
709. Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, et al. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. Eur J Heart Fail. 2015 Jun;17(6):544-58. doi:10.1002/ejhf.289.
710. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2006;47(10):1987-96. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.084.
711. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, Diuretic Resistance, and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. Circ Heart Fail. 2016;9(8):e003109. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003109.
712. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. Am J Med. 2020 Mar;133(3):370-380.e4. doi:10.1016/j.amjmed.2019.07.041.
713. Nikolaou M, Parissis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. Eur Heart J. 2013;34(10):742-9. doi:10.1093/eurheartj/ehs332.
714. Möckel M, de Boer RA, Slagman AC, et al. Improve Management of acute heart failure with ProcAlCiTonin in EUrope: results of the randomized clinical trial IMPACT EU Biomarkers in Cardiology (BIC) 18. Eur J Heart Fail. 2020;22(2):267-75. doi:10.1002/ejhf.1667.
715. Horwich TB, Patel J, MacLellan WR, Fonarow GC. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure. Circulation. 2003;108(7):833-8. doi:10.1161/01.CIR.0000084543.79097.34.
716. Nellessen U, Goder S, Schobre R, et al. Serial analysis of troponin I levels in patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. Clin Cardiol. 2006;29(5):219-24. doi:10.1002/clc.4960290510.
717. Perna ER, Macin SM, Canella JP, et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. Circulation. 2004;110(16):2376-82. doi:10.1161/01.CIR.0000145158.33801.F3.
718. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(19):1943-50. doi:10.1016/j.jacc.2007.02.037.
719. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. Am J Cardiol. 2008;101(3A):29-38. doi:10.1016/j.amjcard.2007.11.017.
720. Pascual-Figal DA, Manzano-Fernández S, Boronat M, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. Eur J Heart Fail. 2011;13(7):718-25. doi:10.1093/eurjhf/hfr047.
721. Santaguida PL, Don-Wauchope AC, Ali U, et al. Incremental value of natriuretic peptide measurement in acute decompensated heart failure (ADHF): a systematic review. Heart Fail Rev. 2014;19(4):507-19. doi:10.1007/s10741-014-9444-9.
722. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. Eur Heart J. 2006;27(3):330-7. doi:10.1093/eurheartj/ehi631.
723. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 2004;110(15):2168-74. doi:10.1161/01.CIR.0000144310.04433.BE.
724. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al.; Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart

Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. J Am Coll Cardiol. 2004;44(6):1328-33. doi:10.1016/j.jacc.2004.06.015.
725. Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? Eur J Heart Fail. 2015;17(9):936-44. doi:10.1002/ejhf.320.
726. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, et al. Acute heart failure: More questions than answers. Prog Cardiovasc Dis. 2020 Sep-Oct;63(5):599-606. doi:10.1016/j.pcad.2020.04.007.
727. Park JH, Balmain S, Berry C, et al. Potentially detrimental cardiovascular effects of oxygen in patients with chronic left ventricular systolic dysfunction. Heart. 2010;96(7):533-8. doi:10.1136/hrt.2009.175257.
728. Vital FM, Ladeira MT, Atallah AN. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(5):CD005351. doi:10.1002/14651858.CD005351.pub3. Update in: Cochrane Database Syst Rev. 2019;4:CD005351. doi:10.1002/14651858.CD005351.pub4.
729. Weng CL, Zhao YT, Liu QH, et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. Ann Intern Med. 2010;152(9):590-600. doi:10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00009. Erratum in: Ann Intern Med. 2010;153(4):280. Erratum in: Ann Intern Med. 2010;153(1):67.
730. Gray AJ, Goodacre S, Newby DE, et al.; 3CPO Study Investigators. A multicentre randomised controlled trial of the use of continuous positive airway pressure and non-invasive positive pressure ventilation in the early treatment of patients presenting to the emergency department with severe acute cardiogenic pulmonary oedema: the 3CPO trial. Health Technol Assess. 2009;13(33):1-106. doi:10.3310/hta13330.
731. Masip J, Peacock WF, Price S, et al.; Acute Heart Failure Study Group of the Acute Cardiovascular Care Association and the Committee on Acute Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. Eur Heart J. 2018;39(1):17-25. doi:10.1093/eurheartj/ehx580.
732. Harjola VP, Parissis J, Brunner-La Rocca HP, et al. Comprehensive in-hospital monitoring in acute heart failure: applications for clinical practice and future directions for research. A statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2018;20(7):1081-99. doi:10.1002/ejhf.1204.
733. Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. Ann Emerg Med. 1992;21(6):669-74. doi:10.1016/s0196-0644(05)82777-5.
734. Metra M, Felker GM, Zacà V, et al. Acute heart failure: multiple clinical profiles and mechanisms require tailored therapy. Int J Cardiol. 2010;144(2):175-9. doi:10.1016/j.ijcard.2010.04.003.
735. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. N Engl J Med. 2011;364(9):797-805. doi:10.1056/NEJMoa1005419.
736. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(10):1242-54. doi:10.1002/ejhf.890.
737. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2019;21(2):137-55. doi:10.1002/ejhf.1369.
738. Wakai A, McCabe A, Kidney R, et al. Nitrates for acute heart failure syndromes. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(8):CD005151. doi:10.1002/14651858.CD005151.pub2.
739. Levy P, Compton S, Welch R, et al. Treatment of severe decompensated heart failure with high-dose intravenous nitroglycerin: a feasibility and outcome analysis. Ann Emerg Med. 2007;50(2):144-52. doi:10.1016/j.annemergmed.2007.02.022.
740. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(23):2292-302. doi:10.1001/jama.2019.18598.
741. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and Survival Among Elderly Patients With Acute Heart Failure: The ELISABETH Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020;324(19):1948-56. doi:10.1001/jama.2020.19378.
742. Simpson J, Castagno D, Doughty RN, et al.; Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). Is heart rate a risk marker in patients with chronic heart failure and concomitant atrial fibrillation? Results from the MAGGIC meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2015;17(11):1182-91. doi:10.1002/ejhf.346.
743. Hou ZY, Chang MS, Chen CY, et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. Eur Heart J. 1995;16(4):521-8. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060945.
744. Delle Karth G, Geppert A, Neunteufl T, Priglinger U, Haumer M, Gschwandtner M, Siostrzonek P, Heinz G. Amiodarone versus diltiazem for rate control in critically ill patients with atrial tachyarrhythmias. Crit Care Med. 2001;29(6):1149-53. doi:10.1097/00003246-200106000-00011.
745. Clemo HF, Wood MA, Gilligan DM, Ellenbogen KA. Intravenous amiodarone for acute heart rate control in the critically ill patient with atrial tachyarrhythmias. Am J Cardiol. 1998;81(5):594-8. doi:10.1016/s0002-9149(97)00962-4.
746. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. JACC Heart Fail. 2015;3(8):647-53. doi:10.1016/j.jchf.2015.03.008. Erratum in: JACC Heart Fail. 2015;3(10):847.
747. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. JACC Heart Fail. 2019;7(1):1-12. doi:10.1016/j.jchf.2018.06.011.
748. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. Lancet. 2022;400(10367):1938-52. doi:10.1016/S0140-6736(22)02076-1.
749. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, et al.; QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. Eur J Heart Fail. 2017;19(11):1414-23. doi:10.1002/ejhf.887.
750. Lund LH, Aaronson KD, Mancini DM. Predicting survival in ambulatory patients with severe heart failure on beta-blocker therapy. Am J Cardiol. 2003;92(11):1350-4. doi:10.1016/j.amjcard.2003.08.027.
751. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al.; TRANSITION Investigators. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. Eur J Heart Fail. 2019;21(8):998-1007. doi:10.1002/ejhf.1498.
752. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. Nat Med. 2022;28(3):568-74. doi:10.1038/s41591-021-01659-1.
753. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. Eur J Heart Fail. 2021;23(5):826-34. doi:10.1002/ejhf.2137.
754. Fonarow GC, Adams KF Jr, Abraham WT, et al.; ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. JAMA. 2005;293(5):572-80. doi:10.1001/jama.293.5.572.
755. Thorvaldsen T, Benson L, Ståhlberg M, et al. Triage of patients with moderate to severe heart failure: who should be referred to a heart failure center? J Am Coll Cardiol. 2014;63(7):661-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.017.
756. Chioncel O, Ambrosy AP, Filipescu D, et al.; Romanian Acute Heart Failure Syndromes Study Investigators. Patterns of intensive care unit admissions in patients hospitalized for heart failure: insights from the RO-AHFS registry. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16(5):331-40. doi:10.2459/JCM.0000000000000030.
757. Njoroge JN, Cheema B, Ambrosy AP, et al. Expanded algorithm for managing patients with acute decompensated heart failure. Heart Fail Rev. 2018;23(4):597-607. doi:10.1007/s10741-018-9697-9.
758. Huston JH, Ferre R, Pang PS, et al. Optimal Endpoints of Acute Heart Failure Therapy. Am J Ther. 2018;25(4):e465-e474. doi:10.1097/MJT.0000000000000792.
759. Chioncel O, Collins SP, Ambrosy AP, et al. Improving Postdischarge Outcomes in Acute Heart Failure. Am J Ther. 2018;25(4):e475-e486. doi:10.1097/MJT.0000000000000791.
760. Voors AA, Ouwerkerk W, Zannad F, et al. Development and validation of multivariable models to predict mortality and hospitalization in patients with heart failure. Eur J Heart Fail. 2017;19(5):627-34. doi:10.1002/ejhf.785.
761. Chioncel O, Collins SP, Greene SJ, et al. Natriuretic peptide-guided management in heart failure. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016;17(8):556-68. doi:10.2459/JCM.0000000000000329.
762. Breidthardt T, Weidmann ZM, Twerenbold R, et al. Impact of haemoconcentration during acute heart failure therapy on mortality and its relationship with worsening renal function. Eur J Heart Fail. 2017;19(2):226-36. doi:10.1002/ejhf.667.
763. Klein L. Treating Hemodynamic Congestion Is the Key to Prevent Heart Failure Hospitalizations. JACC Heart Fail. 2016;4(5):345-7. doi:10.1016/j.jchf.2016.03.004.
764. Bensimhon D, Alali SA, Curran L, et al. The use of the reds noninvasive lung fluid monitoring system to assess readiness for discharge in patients hospitalized with acute heart failure: A pilot study. Heart Lung. 2021;50(1):59-64. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.07.003.
765. Lala A, Barghash MH, Giustino G, et al. Early use of remote dielectric sensing after hospitalization to reduce heart failure readmissions. ESC Heart Fail. 2021;8(2):1047-54. doi:10.1002/ehf2.13026.
766. Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. The possibilities of improving the treatment of chronic heart failure according to the results of a multicenter observational study BYHEART. Therapeutic Archive. 2022;94(4):517-23. (In Russ.) Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Возможности улучшения терапии хронической сердечной недостаточности по результатам многоцентрового наблюдательного

исследования BYHEART. Терапевтический архив. 2022;94(4):517-23. doi:10.26442/00403660.2022.04.201450.
767. Tereshchenko SN, Cheremisina IA, Safiullina AA. Effectiveness of neoton in patients with chronic heart failure depending on the left ventricular ejection fraction. Subanalysis of the BYHEART study. Russian Journal of Cardiology. 2022;27(11):5276. (In Russ.) Терещенко С. Н., Черемисина И. А., Сафиуллина А. А. Эффективность неотона у больных с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Субанализ исследования BYHEART. Российский кардиологический журнал. 2022;27(11):5276. doi:10.15829/1560-4071-2022-5276.
768. Mazin P. V., Khafizyanova R. F., Mazin V. P., Krasnova V. V. Meta-analysis of adjuvant phosphocreatine efficacy in treatment of congestive heart failure. Vyatka Medical Bulletin. 2022;(4):92-9. (In Russ.) Мазин П. В., Хафизьянова Р. Ф., Мазин В. П., Краснова В. В. Мета-анализ эффективности адъювантного применения фосфокреатина при лечении хронической сердечной недостаточности. Вятский медицинский вестник. 2022;(4):92-9. doi:10.24412/2220-7880-2022-4-92-99. EDN: QYOGDG
769. Jing Z. Efficacy of sacubitril valsartan combined with sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. Chinese Journal of Practical Medicine. Sep. 2020;47(18). doi:10.3760/cma.j.cn115689-20200604-02804.
770. Mikhin VP, Nikolenko TA, Gromnatskiy NI. The Efficacy of Creatine Phosphate as Part of Complex Therapy in Patients with Chronic Heart Failure and History of ST-elevation Myocardial Infarction. Lechebnoe delo. 2020;(1):64-70. (In Russ.) Михин В. П., Николенко Т. А., Громнацкий Н. И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. Лечебное дело. 2020;(1):64-70. doi:10.24411/2071-5315-2020-12194.
771. Grazioli I, Melzi G, Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. Curr Therap Res. 1992;52:271-80.
772. Peng W. Clinical effect of sodium creatine phosphate in the treatment of chronic heart failure. Chinese Medicine. 2013;8(9). doi:10.3760/cma.j.issn.1673-4777.013.09.004.
773. Li XH, Xing YQ, Zhang X, et al. Clinical efficacy of exogenous phosphocreatine in the treatment of elderly patients with chronic heart failure and its impact on heart failure markers. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease. 2020;28(6):42-6.
774. Simakov AA, Poliaeva LV, Riazanova EI. Optimization of treatment of chronic heart failure in patients with ischemic heart disease. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2014;7(5):20-3. (In Russ.) Симаков А. А., Поляева Л. В., Рязанова Е. И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014;7(5):20-3.
775. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. Do Self-Management Interventions Work in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-Analysis. Circulation. 2016;133(12):1189-98. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018006.
776. Gayat E, Arrigo M, Littnerova S, et al.; GREAT Network. Heart failure oral therapies at discharge are associated with better outcome in acute heart failure: a propensity-score matched study. Eur J Heart Fail. 2018;20(2):345-54. doi:10.1002/ejhf.932.
777. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, et al. Post-discharge Follow-up Characteristics Associated With 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. Med Care. 2016;54(4):365-72. doi:10.1097/MLR.0000000000000492.
778. Edmonston DL, Wu J, Matsouaka RA, et al. Association of post-discharge specialty outpatient visits with readmissions and mortality in high-risk heart failure patients. Am Heart J. 2019;212:101-12. doi:10.1016/j.ahj.2019.03.005.
779. Ouwerkerk W, Voors AA, Anker SD, et al. Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: a prospective European study. Eur Heart J. 2017;38(24):1883-90. doi:10.1093/eurheartj/ehx026.
780. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al.; Heart Failure Survey in Isarel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. Acute Card Care. 2011;13(2):76-80. doi:10.3109/17482941.2011.575165.
781. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. Emerg Med J. 2008;25(4):205-9. doi:10.1136/emj.2007.050419.
782. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. JAMA. 2002;287(12):1531-40. doi:10.1001/jama.287.12.1531. Erratum in: JAMA 2002;288(5):577.
783. Khot UN, Novaro GM, Popović ZB, et al. Nitroprusside in critically ill patients with left ventricular dysfunction and aortic stenosis. N Engl J Med. 2003;348(18):1756-63. doi:10.1056/NEJMoa022021.
784. Cox ZL, Hung R, Lenihan DJ, Testani JM. Diuretic Strategies for Loop Diuretic Resistance in Acute Heart Failure: The 3T Trial. JACC Heart Fail. 2020;8(3):157-68. doi:10.1016/j.jchf.2019.09.012.
785. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. J Am Coll Cardiol. 2010;56(19):1527-34. doi:10.1016/j.jacc.2010.06.034.
786. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al.; ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. N Engl J Med. 2022;387(13):1185-95. doi:10.1056/NEJMoa2203094.
787. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, et al. Treatments targeting inotropy. Eur Heart J. 2019;40(44):3626-44. doi:10.1093/eurheartj/ehy600.
788. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. Eur J Heart Fail. 2009;11(3):304-11. doi:10.1093/eurjhf/hfn045.
789. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). Am Heart J. 1999;138(1 Pt 1):78-86. doi:10.1016/s0002-8703(99)70250-4.
790. Belletti A, Castro ML, Silvetti S, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Br J Anaesth. 2015;115(5):656-75. doi:10.1093/bja/aev284.
791. Mebazaa A, Motiejunaite J, Gayat E, et al.; ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Long-term safety of intravenous cardiovascular agents in acute heart failure: results from the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. Eur J Heart Fail. 2018;20(2):332-41. doi:10.1002/ejhf.991.
792. Packer M, Colucci W, Fisher L, et al.; REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. JACC Heart Fail. 2013;1(2):103-11. doi:10.1016/j.jchf.2012.12.004.
793. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al.; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med. 2010;362(9):779-89. doi:10.1056/NEJMoa0907118.
794. Levy B, Clere-Jehl R, Legras A, et al.; Collaborators. Epinephrine Versus Norepinephrine for Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):173-82. doi:10.1016/j.jacc.2018.04.051.
795. Léopold V, Gayat E, Pirracchio R, et al. Epinephrine and short-term survival in cardiogenic shock: an individual data meta-analysis of 2583 patients. Intensive Care Med. 2018;44(6):847-56. doi:10.1007/s00134-018-5222-9. Erratum in: Intensive Care Med. 2018;44(11):2022-3. doi:10.1007/s00134-018-5372-9.
796. Russell JA. Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. Intensive Care Med. 2019;45(11):1503-17. doi:10.1007/s00134-019-05801-z.
797. Perman SM, Elmer J, Maciel CB, et al.; American Heart Association. 2023 American Heart Association Focused Update on Adult Advanced Cardiovascular Life Support: An Update to the American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 2024;149(5):e254-e273. doi:10.1161/CIR.0000000000001194.
798. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? J Am Coll Cardiol. 2003;42(11):1944-51. doi:10.1016/j.jacc.2003.07.020.
799. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, et al. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. Ann Intern Med. 2007;146(4):278-88. doi:10.7326/0003-4819-146-4-200702200-00007.
800. Sintek MA, Gdowski M, Lindman BR, et al. Intra-Aortic Balloon Counterpulsation in Patients With Chronic Heart Failure and Cardiogenic Shock: Clinical Response and Predictors of Stabilization. J Card Fail. 2015;21(11):868-76. doi:10.1016/j.cardfail.2015.06.383.
801. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2008;52(19):1584-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.065.
802. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjauw KD, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. 2017;69(3):278-87. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.022.
803. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. Association of Use of an Intravascular Microaxial Left Ventricular Assist Device vs Intra-aortic Balloon Pump With In-Hospital Mortality and Major Bleeding Among Patients With Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. JAMA. 2020;323(8):734-45. doi:10.1001/jama.2020.0254.
804. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. Circulation. 2019;139(10):1249-58. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036614.
805. Kar B, Gregoric ID, Basra SS, et al. The percutaneous ventricular assist device in severe refractory cardiogenic shock. J Am Coll Cardiol. 2011;57(6):688-96. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.613.
806. Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, et al. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2016;42(12):1922-34. doi:10.1007/s00134-016-4536-8.
807. Combes A, Price S, Slutsky AS, Brodie D. Temporary circulatory support for cardiogenic shock. Lancet. 2020;396(10245):199-212. doi:10.1016/S0140-6736(20)31047-3.
808. Pappalardo F, Schulte C, Pieri M, et al. Concomitant implantation of Impella® on top of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation may improve survival of patients with cardiogenic shock. Eur J Heart Fail. 2017;19(3):404-12. doi:10.1002/ejhf.668.
809. Anderson MB, Goldstein J, Milano C, et al. Benefits of a novel percutaneous ventricular assist device for right heart failure: The prospective RECOVER RIGHT study of the Impella RP device. J Heart Lung Transplant. 2015;34(12):1549-60. doi:10.1016/j.healun.2015.08.018.

810. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al.; Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. Lancet. 2013;382(9905):1638-45. doi:10.1016/S0140-6736(13)61783-3.
811. Thiele H, Zeymer U, Thelemann N, et al.; IABP-SHOCK II Trial (Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II) Investigators; IABP-SHOCK II Investigators. Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock Complicating Acute Myocardial Infarction: Long-Term 6-Year Outcome of the Randomized IABP-SHOCK II Trial. Circulation. 2019;139(3):395-403. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038201.
812. Belenkov YuN, Mareev VYu. Principles of heart failure rational treatment. M.: Media Medica; 2000. 266 p. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика. 2000. 266 с.
813. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132(8):919-23.
814. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, et al. The 6 minute walking test in chronic heart failure: indications, interpretation and limitations from a review of the literature. Eur J Heart Fail. 2004;6(6):687-91. doi:10.1016/j.ejheart.2003.11.024.
815. Zielińska D, Bellwon J, Rynkiewicz A, Elkady MA. Prognostic value of the six-minute walk test in heart failure patients undergoing cardiac surgery: a literature review. Rehabil Res Pract. 2013;2013:965494. doi:10.1155/2013/965494.
816. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The long-term prognostic significance of 6-minute walk test distance in patients with chronic heart failure. Biomed Res Int. 2014;2014:505969. doi:10.1155/2014/505969.
817. Ingle L, Cleland JG, Clark AL. The relation between repeated 6-minute walk test performance and outcome in patients with chronic heart failure. Ann Phys Rehabil Med. 2014;57(4):244-53. doi:10.1016/j.rehab.2014.03.004.
818. Pollentier B, Irons SL, Benedetto CM, et al. Examination of the six minute walk test to determine functional capacity in people with chronic heart failure: a systematic review. Cardiopulm Phys Ther J. 2010;21(1):13-21.
819. Palau P, Domínguez E, Núñez E, et al. Six-minute walk test in moderate to severe heart failure with preserved ejection fraction: Useful for functional capacity assessment? Int J Cardiol. 2016;203:800-2. doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.074.
820. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. J Am Coll Cardiol. 2012;60(25):2653-61. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1010.
821. Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. Heart Fail Clin. 2015;11(1):29-36. doi:10.1016/j.hfc.2014.08.002.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Президиум Рабочей группы
Галявич А. С., профессор, д.м.н. (Казань)
Терещенко С. Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Ускач Т. М., профессор, д.м.н. (Москва)

Рабочая группа
Агеев Ф. Т., профессор, д.м.н. (Москва)
Аронов Д. М., профессор, д.м.н. (Москва)
Арутюнов Г. П., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Беграмбекова Ю. Л., к.м.н. (Москва)
Беленков Ю. Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бойцов С. А., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Бубнова М. Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Васюк Ю. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Виллевальде С. В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Виноградова Н. Г., д.м.н. (Москва)
Гарганеева А. А., профессор, д.м.н. (Томск)
Гендлин Г. Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Гиляревский С. Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Глезер М. Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Готье С. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Гринштейн Ю. И., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Довженко Т. В., профессор, д.м.н. (Москва)
Драпкина О. М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Дупляков Д. В., профессор, д.м.н. (Самара)
Жиров И. В., д.м.н. (Москва)
Затейщиков Д. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Звартау Н. Э., доцент, к.м.н. (Санкт-Петербург)
Иртюга О. Б., доцент, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Кобалава Ж. Д., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Козиолова Н. А., профессор, д.м.н. (Пермь)
Коротеев А. В., профессор, д.м.н. (Москва)
Либис Р. А., профессор, д.м.н. (Оренбург)
Лопатин Ю. М., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Волгоград)
Мареев В. Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Мареев Ю. В., к.м.н. (Москва)
Мацкеплишвили С. Т., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Михайлов Е. Н., д.м.н. (Санкт-Петербург)
Насонова С. Н., к.м.н. (Москва)
Нарусов О. Ю., к.м.н. (Москва)
Недогода С. В., профессор, д.м.н. (Волгоград)
Недошивин А. О., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Овчинников А. Г., д.м.н. (Москва)
Орлова Я. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Перепеч Н. Б., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Погосова Н. В., профессор, д.м.н. (Москва)
Римская Е. М., к.м.н. (Москва)
Самко А. Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Саидова М. А., профессор, д.м.н. (Москва)
Сапельников О. В., д.м.н. (Москва)
Сафиуллина А. А., к.м.н. (Москва)
Ситникова М. Ю., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Скворцов А. А., д.м.н. (Москва)
Скибицкий В. В., профессор, д.м.н. (Краснодар)
Стукалова О. В., к.м.н. (Москва)
Тарловская Е. И., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Терещенко А. С., к.м.н. (Москва)
Чесникова А. И., профессор, д.м.н. (Ростов-на-Дону)
Федотов П. А., к.м.н. (Санкт-Петербург)
Фомин И. В., профессор, д.м.н. (Нижний Новгород)
Хасанов Н. Р., профессор, д.м.н. (Казань)
Шевченко А. О., член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Шапошник И. И., профессор, д.м.н. (Челябинск)
Шария М. А., д.м.н. (Москва)
Шляхто Е. В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Явелов И. С., д.м.н. (Москва)
Якушин С. С., профессор, д.м.н. (Рязань)

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 А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав Европейского общества кардиологов (ЕОК) и также являются его членами, все рекомендации ЕОК формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим 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 (таблицы П1, П2, П3, П4, П5).

Таблица П1. Классы показаний согласно рекомендациям ЕОК

Класс рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнанно, 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 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 П3. Шкала оценки УДД для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, 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

Сокращения: РКИ — рандомизированные клинические исследования, УДД — уровни достоверности доказательств.

Таблица П4. Шкала оценки УДД для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в т.ч. основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования "случай-контроль"
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Сокращения: РКИ — рандомизированные клинические исследования, УДД — уровни достоверности доказательств.

Таблица П5. Шкала оценки УУР для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в т.ч. основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
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 и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Сокращение: УРР — уровень убедительности рекомендации.

Дополнительными указательными значками обозначены:

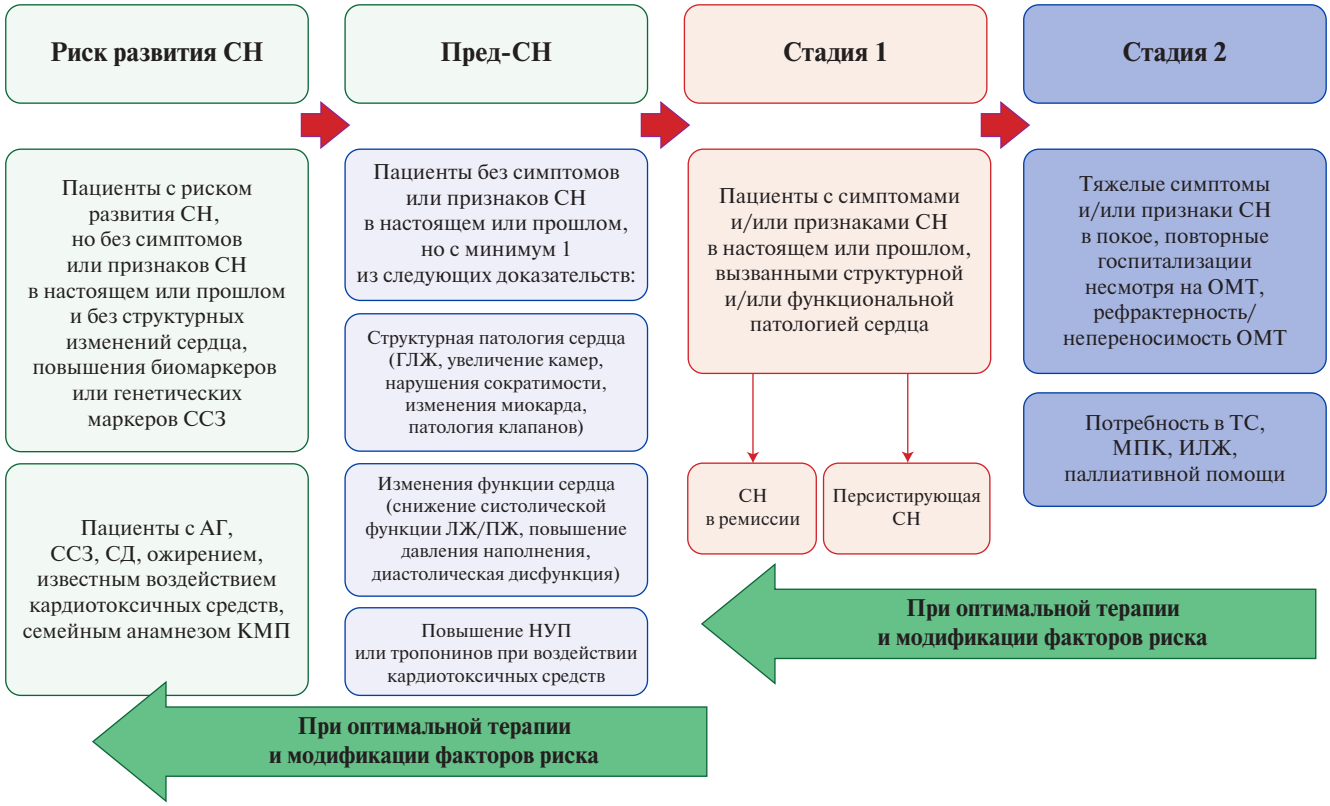
** — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, внесенному в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения, *** — медицинские изделия в случае, если тезис-рекомендация относится к медицинскому изделию, имплантируемому в организм человека при оказании медицинской помощи в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи; # — лекарственные средства в случае, если тезис-рекомендация относится к лекарственному препарату для медицинского применения, используемому в несоответствии с показаниями к применению и противопоказаниями и/или способами применения и дозами, содержащимися в инструкции по применению лекарственного препарата (off label).

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию — не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием. Решение об обновлении принимает Минздрава России на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями. Сформированные предложения должны учитывать результаты комплексной оценки лекарственных препаратов, медицинских изделий, а также результаты клинической апробации.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата

Приложение А3-1. Стадии развития и прогрессирования ХСН



Примечание: за основу взята и модифицирована классификация Heidenreich PA, et al. [622] и Bozkurt B [42].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, КМП — кардиомиопатия, МПК — механическая поддержка кровообращения (син. механические средства поддержания гемодинамики), НУП — натрийуретические пептиды, ОМТ — оптимальная медикаментозная терапия, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СН — сердечная недостаточность, ТС — трансплантация сердца.

Приложение А3-2. Практические аспекты применения валсартана+сакубитрила** у пациентов с ХСНнФВ

Алгоритм назначения

- начало терапии рекомендовано при стабильной гемодинамике и уровне САД не менее 90 мм рт.ст.;
- у пациентов, госпитализированных по причине декомпенсации ХСН, назначение возможно после стабилизации состояния и уменьшения застойных явлений; назначение должно быть выполнено до выписки пациента из стационара;
- перед назначением необходим контроль уровня калия и креатинина крови;
- начало терапии должно осуществляться с малых доз;
- стартовая доза может быть снижена до 24/26 мг 2 раза/сут. у пациентов с САД 100-110 мм рт.ст., не принимавших ранее иАПФ/АРА, СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м^2;
- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 нед.;
- всегда стремиться к достижению целевой дозы, или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;
- контроль уровня АД и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, калий) через 1-2 нед. после начала и через 1-2 нед. после окончательного титрования дозы; дальнейшее мониторирование биохимического анализа крови 1 раз в 4 мес.;
- необходимо информировать пациентов о целях рекомендованной терапии, возможных побочных эффектах, что может повысить приверженность пациента к проводимой терапии;
- прекращение терапии валсартаном/сакубитрилом*** по каким-либо причинам может привести к ухудшению клинического состояния пациента, что требует отдельного обсуждения с кардиологом.

Противопоказания к назначению:

- ангионевротический отек в анамнезе;
- ранее выявленный двусторонний стеноз почечных артерий;
- беременность и грудное вскармливание;
- СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2;
- симптомная гипотония или САД <90 мм рт.ст.;
- аллергические и другие неблагоприятные реакции, связанные с приемом препарата.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- значимая гиперкалиемия (калий >5,0 ммоль/л);
- назначение препарата не менее чем через 36 ч от момента отмены иАПФ ввиду опасности развития ангионевротического отека.

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- калийсберегающие диуретики;
- антагонисты альдостерона (спиронолактон**, эплеренон);
- НПВП (в т.ч. противоревматические препараты);
- сульфометоксазол+триметоприм**;
- заменители поваренной соли с высоким содержанием калия;
- ингибиторы ренина.

Вероятные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония:

Обычно не требует изменений в терапии.

Симптомная гипотония:

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД часто проходит самостоятельно, что требует проведения разъяснительной беседы с пациентом;
- при сохраняющихся симптомах следует пересмотреть необходимость применения органических нитратов и других вазодилататоров;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если и эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Кашель:

• кашель может быть не только побочным эффектом применения иАПФ, но и валсартана/саубитрила**, а также может является симптомом ХСН, может быть связан с курением, другими заболеваниями легких, в т.ч. раком легких;

• кашель также является симптомом отека легких (особенно впервые возникший, усиливающийся за достаточно короткий промежуток времени);

• если вы уверены, что кашель связан именно с назначением валсартана/сакубитрила** (кашель прекращается при отмене препарата и возвращается вновь при возобновлении терапии), необходимо оценить его интенсивность. При редком кашле — терапия может быть продолжена. В остальных случаях валсартан/сакубитрил** должен быть заменен на АРА.

Ухудшение функции почек:

• после начала терапии возможно повышение уровня мочевины, креатинина и калия крови, однако, если эти изменения незначимые и бессимптомные — нет необходимости вносить изменения в терапию;

• при увеличении концентрации калия до уровня 5,5 ммоль/л и снижении СКФ до 30 мл/мин/1,73 м^2; необходимо уменьшение дозы препарата в 2 раза;

• если после начала терапии наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови — необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВП), калийсберегающие диуретики; при отсутствии признаков гиперволемии необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы петлевых диуретиков, особенно это касается пациентов, находящихся на терапии дапаглифлозином** или эмпаглифлозином**;

• при неэффективности предыдущих мероприятий уменьшить дозу препарата в 2 раза с последующим контролем креатинина и калия крови через 2 нед.; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов альдостерона (консультация специалиста-кардиолога);

• при увеличении уровня калия >6,0 ммоль/л, и дальнейшем снижении СКФ следует прекратить прием препарата и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог);

• продолжить мониторирование калия и креатинина крови до их стабилизации.

Приложение А3-3. Практические аспекты применения иАПФ у пациентов с ХСНнФВ

Алгоритм назначения иАПФ:

- начало терапии иАПФ рекомендовано при стабильной гемодинамике и уровне САД не <85 мм рт.ст.;
- начинать с низких доз, в случае склонности пациента к гипотонии стартовая доза может быть уменьшена в 2 раза;
- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 нед.;
- всегда стремиться к достижению целевой дозы, или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;
- назначение даже минимальных доз иАПФ всегда лучше, чем их отсутствие;
- контроль уровня АД и биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, калий) через 1-2 нед. после начала и через 1-2 нед. после окончательного титрования дозы; дальнейшее мониторирование биохимического анализа крови 1 раз в 4 мес.;
- необходимо информировать пациентов о целях рекомендованной терапии, возможных побочных эффектах, что может повысить приверженность пациента к проводимой терапии;
- прекращение терапии иАПФ по каким-либо причинам может привести к ухудшению клинического состояния пациента, что требует отдельного обсуждения с кардиологом.

Противопоказания к назначению:

- ангионевротический отек в анамнезе;
- сухой кашель и аллергические реакции;
- ранее выявленный двусторонний стеноз почечных артерий;
- беременность.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- значимая гиперкалиемия (калий >5,0 ммоль/л);
- значимые нарушения функции почек (уровень креатинина >221 мкмоль/л или >2,5 мг/дл) или СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2;
- симптомная или выраженная бессимптомная артериальная гипотония (САД <90 мм рт.ст.).

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- калийсберегающие диуретики;
- антагонисты алодостерона (спиронолактон**, эплеренон);
- АРА;
- НПВП;
- сульфометоксазол+триметоприм**;
- заменители поваренной соли с высоким содержанием калия;
- ингибиторы ренина.

Вероятные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония:

Обычно не требует изменений в терапии.

Симптомная гипотония:

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД часто проходит самостоятельно, что требует проведения разъяснительной беседы с пациентом;
- при сохраняющихся симптомах следует пересмотреть необходимость применения органических нитратов и других вазодилататоров; сместить прием иАПФ на вечерние часы;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если и эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Кашель:

• кашель может быть не только побочным эффектом применения иАПФ, но и является симптомом ХСН, может быть связан с курением, другими заболеваниями легких, в т.ч. раком легких;

• кашель также является симптомом отека легких (особенно впервые возникший, усиливающийся за достаточно короткий промежуток времени);

• если вы уверены, что кашель связан именно с назначением иАПФ (кашель прекращается при отмене иАПФ и возвращается вновь при возобновлении терапии), необходимо оценить его интенсивность. При редком кашле — терапия может быть продолжена. В остальных случаях иАПФ должен быть заменен на валсартан/сакубитрил** или АРА.

Ухудшение функции почек:

• после начала терапии иАПФ возможно повышение уровня мочевины, креатинина и калия крови, однако, если эти изменения незначимые и бессимптомные — нет необходимости вносить изменения в терапию;

• после начала терапии иАПФ допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 226 мкмоль/л (3,0 мг/дл) или снижения СКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2;

• также допустимо увеличение калия до уровня ⩽5,5 ммоль/л;

• если после начала терапии иАПФ наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови — необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВП), калийсберегающие диуретики; при отсутствии признаков гиперволемии необходимо рассмотреть вопрос об уменьшении дозы петлевых диуретиков; перевести пациента на прием иАПФ с двойным путем выведения (печень-почки) — фозиноприл, рамиприл**;

• при неэффективности предыдущих мероприятий уменьшить дозу иАПФ в 2 раза с последующим контролем креатинина и калия через 2 нед.; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов альдостерона (консультация специалиста-кардиолога);

• при увеличении концентрации калия >5,5 ммоль/л, креатинина более чем на 100% или до уровня 310 мкмоль/л (3,5 мг/д) или снижения СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2, следует прекратить прием иАПФ и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог);

• необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации.

Приложение А3-4. Практические аспекты применения β-АБ у пациентов с ХСНнФВ

Алгоритм назначения:

- начинать необходимо всегда с низких доз;
- титровать медленно, удваивать дозу не чаще, чем 1 раз в 2 нед.;
- всегда стремиться к достижению целевой дозы, или, если это невозможно, максимально переносимой дозы;
- назначение самых малых доз β-АБ всегда лучше, нежели чем отсутствие терапии β-АБ в принципе;
- необходимо регулярно контролировать ЧСС, АД, клиническое состояние (особенно симптомы застоя жидкости, массу тела);
- рекомендован жесткий ежедневный контроль веса пациента — в случае его внезапного увеличения необходимо незамедлительное увеличение дозы мочегонных вплоть до достижения пациентом исходных показателей массы тела.

Противопоказания абсолютные:

- симптомная брадикардия (ЧСС <50 уд./мин);
- симптомная гипотония (САД <85 мм рт.ст.);
- атриовентрикулярная блокада II и более степени;
- тяжелый облитерирующий атеросклероз;
- аллергические и другие известные неблагоприятные реакции, связанные с препаратом.

Противопоказания:

Тяжелая форма бронхиальной астмы. Возможно назначение кардиоселективных β-АБ при нетяжелых формах бронхиальной астмы с оценкой риска/пользы под тщательным контролем, при необходимости консультация пульмонолога. ХОБЛ не является противопоказанием для назначения β-АБ.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- Тяжелая ХСН (IV ФК).
- Ухудшение симптомов ХСН в настоящее время, или в течение 4 предыдущих недель (например, госпитализация по поводу нарастания симптомов ХСН).
- Нарушение проводимости или наличие брадикардии <60 уд./мин.
- Гипотония (бессимптомная)/низкое АД (САД <90 мм рт.ст.).
- Наличие симптомов декомпенсации: сохранение признаков застоя жидкости, повышенного давления в яремной вене, асцита, периферических отеков — в этом случае назначение β-АБ не рекомендовано, но продолжение терапии целесообразно (если β-АБ уже были назначены ранее), при необходимости, в уменьшенной дозе. При наличии симптомов выраженной гипоперфузии возможна полная отмена терапии β-АБ, с последующим обязательным ее возобновлением при стабилизации состояния перед выпиской из стационара.

Комбинации с лекарственными препаратами, требующие особой осторожности:

- верапамил**/дилтиазем (прием этих препаратов должен быть прекращен);
- дигоксин**, амиодарон**, ивабрадин**.

Когда можно начинать терапию β-АБ:

- у всех пациентов стабильной ХСН (решение о возможности назначения β-АБ пациентам с тяжелой ХСН IV ФК принимается специалистом-кардиологом);
- назначение терапии β-АБ не рекомендуется у не стабильных пациентов с декомпенсированной ХСН.

Меры предосторожности:

Нарастание симптомов/признаков ХСН (например, усиление одышки, усталости, отеков, увеличение веса):

- при нарастании признаков застоя жидкости необходимо увеличить дозу диуретика и/или вдвое уменьшить дозу β-АБ (при неэффективности увеличения дозы диуретика);
- при серьезном ухудшении симптомов ХСН после начала терапии необходимо вдвое уменьшить дозу β-АБ или прекратить прием (только в случае крайней необходимости); требуется консультация специалиста-кардиолога.

При выраженной слабости:
- вдвое уменьшить дозу β-АБ (в случае крайней необходимости — требуется редко).

Брадикардия:
- при ЧСС <50 уд./мин и ухудшении симптомов ХСН рекомендовано вдвое сократить дозу β-АБ. При наличии выраженного ухудшения возможна полная отмена препарата (требуется редко);
- обязательна регистрация ЭКГ для исключения развития блокад и нарушений проводимости сердца;
- необходимо решить вопрос о целесообразности применения других лекарственных препаратов, способных так же влиять на ЧСС, например, дигоксина**, ивабрадина**, амиодарона**;
- обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Бессимптомная гипотония:
Как правило, не требует никаких изменений в терапии.

Симптомная гипотония:
- оценить (прекратить или уменьшить) необходимость приема органических нитратов, антагонистов кальциевых каналов и других вазодилататоров;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Примечания: β-АБ не следует отменять внезапно без крайней необходимости (есть риск развития синдрома "рикошета", усиления ишемии/развития ИМ, аритмии) — в этой связи консультацию специалиста желательно провести до прекращения лечения.

Приложение А3-5. Практические аспекты применения антагонистов альдостерона у пациентов с ХСН-ХнФВ

Алгоритм назначения:

- перед началом терапии оценить уровень калия и креатинина крови;
- начинать лечение необходимо с малых доз;
- контроль калия и креатинина крови через 1, 4, 8 и 12 нед.; 6, 9 и 12 мес.; далее каждые 4 мес. лечения;
- в случае, если при применении стартовых доз антагонистов альдостерона происходит увеличение концентрации калия крови >5,5 ммоль/л или креатинина >221 мкмоль/л (2,5 мг/дл) или снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 необходимо уменьшить дозу препарата в 2 раза и тщательно мониторировать калий и креатинин крови;
- в случае увеличения концентрации калия ⩾6,0 ммоль/л или креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) или снижения СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2 необходимо немедленно прекратить лечение спиронолактоном** или эплереноном и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Противопоказания:

- Аллергические и другие известные неблагоприятные реакции, связанные с препаратом.
- Повышение уровня калия >6,0 ммоль/л, повышение уровня креатинина >310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) или снижения СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2.

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

- до назначения антагонистов альдостерона концентрация калия в крови >5,0 ммоль/л;
- серьезное нарушение функции почек (креатинин крови >221 мкмоль/л или 2,5 мг/дл или снижение СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2).

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

- препаратов, содержащих добавки калия/калийсберегающие диуретики, валсартана/сакубитрила**, иАПФ, АРА, НПВП;
- "низко солевые" заменители с высоким содержанием калия;
- сульфометоксазол+триметоприм**;
- при использовании эплеренона — сильные ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин**, ритонавир**).

Возможные варианты решения проблем, связанных с развитием выраженной гиперкалиемией/ухудшением функции почек:

- наиболее опасно развитие выраженной гиперкалиемии ⩾6,0ммоль/л, что встречается в повседневной клинической практике значительно чаще, нежели чем в проведенных исследованиях;
- предрасполагающими факторами являются: высокая "нормальная" концентрация калия, хотя она может быть приемлемой у пациентов с ХСН, особенно получающих дигоксин**, наличие сопутствующего СД, пожилой возраст пациента;
- важно исключить все препараты, способные задерживать калий или же оказывать нефротоксическое действие (НПВП);
- риск развития гиперкалиемии на фоне терапии иАПФ выше по сравнению с валсартаном/сакубитрилом**.

У мужчин, длительно принимающих спиронолактон**, возможно развитие симптомов гинекомастии/дискомфорта в области грудных желез, дис- и аменорея у женщин. В этом случае рекомендована отмена данного препарата и его замена на селективный антагонист альдостерона эплеренон.

Приложение А3-6. Практические аспекты применения дапаглифлозина**/ эмпаглифлозина** у пациентов с ХСНнФВ

Алгоритм назначения:

- начало терапии рекомендовано при стабильной гемодинамике и уровне САД не <95 мм рт.ст.;
- перед назначением необходим определить функцию почек и мониторировать регулярно;
- известно, что после начала терапии СКФ может снижаться незначительно, однако при длительном приеме препараты обладают ренопротективным эффектом;
- регулярно мониторировать уровень гликемии, особенно у пациентов с СД; при развитии гипогликемии у пациентов с СД возможна редукция иной гипогликемической терапии;
- своевременно выявить, оценить и минимизировать факторы, предрасполагающие к развитию кетоацидоза:
  - низкая функциональная активность β-клеток, которая обусловлена нарушением функции поджелудочной железы (например, СД 1 типа, панкреатит или операция на поджелудочной железе в анамнезе),
  - снижение дозы инсулина,
  - снижение калорийности потребляемой пищи,
  - повышенная потребность в инсулине вследствие инфекционных заболеваний или хирургических вмешательств,
  - злоупотребление алкоголем;
- регулярно мониторировать гидробаланс, особенно когда пожилой и/или "хрупкий" пациент находится на терапии диуретиками;
- коррекция дозы диуретиков и потребление жидкости.

Противопоказания к назначению:

- СД 1 типа;
- беременность и грудное вскармливание;
- СКФ <20 мл/мин/173 м^2;
- симптомная гипотония или САД <95 мм рт.ст.;
- аллергические и другие неблагоприятные реакции, связанные с приемом препарата.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- в виду развития глюкозурии существует риск развития урогенитальных грибковых инфекций.

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- инсулин; производные сульфанилмочевины и другие противодиабетические препараты увеличивают риск развития гипогликемии;
- диуретики увеличивают риск избыточного диуреза, гиповолемии, дегидратации и как следствие, гипотонии и преренального ухудшения функции почек.

Вероятные проблемы и варианты их решения:

Урогенитальные инфекции:

- обучение пациента правилам личной гигиены;
- регулярно оценивать присоединение грибковой урогенитальной инфекции.

Гипогликемия:

- Коррекция другой гипогликемической терапии;
- Пациентам без СД рекомендуется избегать безуглеводной диеты.

Дегидратация, гипотония, преренальная почечная недостаточность:

- Дапаглифлозин** или эмпаглифлозин** могут увеличивать диурез в сочетании с валсартном/сакубитрилом** и/или диуретиками;
- Коррекция дозы диуретической терапии и потребления жидкости для поддержания сбалансированного диуреза.

Приложение А3-7. Практические аспекты применения диуретиков у пациентов с ХСНнФВ

Алгоритм назначения диуретической терапии:

- перед назначением необходим контроль уровня калия и креатинина крови;
- петлевые диуретики фуросемид** и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида**, торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует РААС;
- торасемид замедленного высвобождения в большей степени улучшает качество жизни пациентов с ХСН;
- терапию диуретиками у пациентов с симптомами задержки жидкости необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса пациента не составит 0,75-1,0 кг ежедневно;
- цель терапии — полностью устранить симптомы и признаки задержки жидкости у пациента с ХСН (повышенное давление в яремной вене, периферические отеки, застой в легких); при лечении пациента с ХСН необходимо стремиться достичь состояния эуволемии, даже если при этом будет наблюдаться умеренное бессимптомное снижение функции почек;
- при достижении компенсации рекомендован прием минимально эффективной фиксированной дозы диуретиков. Тем не менее, доза может быть изменена в любое время на основании результатов изменения массы тела при регулярном взвешивании пациента;
- при появлении симптомов декомпенсации всегда требуется увеличение дозы или перевод на внутривенное введение диуретика в связи с развитием гипоперфузии и отека кишечника с нарушением всасываемости препарата;
- снижение ответа на диуретическую терапию также может быть обусловлено нарушением солевой диеты и приемом НПВП;
- одновременное применение с диуретиками иАПФ и особенно антагонистов альдостерона предотвращает развитие электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев;
- контроль электролитов, креатинина и мочевины крови через 1-2 нед. после инициации терапии или изменения дозы.

Противопоказания к назначению:

- не показаны пациентам, у которых никогда не было симптомов и признаков венозного застоя;
- аллергические и другие известные неблагоприятные реакции.

Применение с осторожностью/под контролем специалиста-кардиолога:

- гипокалиемия, калий <3,5 ммоль/л, может ухудшаться на фоне применения диуретической терапии;
- значимая почечная дисфункция при креатинине 221 ммкмоль/л или СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2, которая может ухудшаться на фоне проводимой диуретической терапии или отсутствовать диуретический эффект на проводимую терапию (особенно тиазидными диуретиками);
- симптомная или тяжелая асимптомная гипотония, САД <90 мм рт.ст., которая может ухудшаться из-за гиповолемии, вызванной диуретиками.

Лекарственные взаимодействия, требующие особого внимания:

- Комбинация с валсартаном/сакубитрилом**, иАПФ, АРА увеличивает риск гипотонии;
- Комбинация петлевых диуретиков с тиазидными увеличивает риск гипотонии, гипокалиемии и гиповолемии и нарушения функции почек;
- НПВП — ослабление диуретического эффекта.

Возможные проблемы, связанные с терапией диуретиками:

Гипотония:

- Снижение дозы диуретика, если отсутствуют симптомы и признаки венозного застоя;
- Оценить необходимость в приеме нитратов, антагонистов кальциевых каналов и других вазодилататоров;
- Если гипотония сохраняется — обратиться к кардиологу.

Гипокалиемия и гипомагниемия:
- Повышение дозы валсартана+сакубитрила**, иАПФ, АРА;
- Добавить антагонисты альдостерона;
- Коррекция электролитных нарушений препаратами калия и магния.

Гипонатриемия (натрий <135 ммоль/л):
- При развитии гипонатриемии на фоне чрезмерного диуретического эффекта — исключить прием тиазидного диуретика/уменьшить дозу петлевого диуретика/прекращение диуретической терапии;
- При развитии гипонатриемии на фоне перегрузки объемом — ограничение потребления жидкости до 800-1000 мл, рассмотреть возможность увеличения петлевых диуретиков, инотропная поддержка, возможна ультрафильтрация.

При уровне натрия <124 ммоль/л и развитии симптомов гипонатриемии (судороги, оглушение, делирий) рассмотреть вопрос о проведении терапии гипертоническим солевым раствором.

Гиперурикемия/подагра:
- Рассмотреть назначение аллопуринола**, исключая период обострения подагры;
- Во время острого приступа подагры — назначение колхицина;
- Избегать назначение НПВП.

Гиповолемия, дегидратация:
- Оценить наличие явлений застоя;
- Возможное уменьшение дозы.

Недостаточный диуретический эффект/рефрактерность к диуретической терапии:
- оценить приверженность к проводимой терапии диуретиками и соблюдении водно-солевого режима;
- повысить дозу диуретиков;
- возможно перевести пациента с фуросемида** на торасемид;
- добавить или увеличить дозу антагонистов альдостерона;
- использовать комбинацию петлевых и тиазидных диуретиков;
- использовать петлевые диуретики дважды в день или более раз, прием строго натощак;
- рассмотреть инфузию фуросемида**;
- рассмотреть возможность ультрафильтрации крови;
- добавление к терапии диуретиками ацетазоламида**.

Ухудшение функции почек: необходимо дифференцировать развитие гипотонии и нарушения функции почек при чрезмерном использовании диуретиков и вследствие нарастания симптомов ХСН. Отличие заключается в отсутствии симптомов задержки жидкости при чрезмерном применении диуретиков. В этом случае гипотония и развитие азотемии обусловлено гиповолемией, что потенцируется сопутствующей терапией иАПФ и β-АБ. Регресс симптомов происходит после временной отмены и последующего уменьшения поддерживающей дозы диуретиков.
- Контроль гидробаланса, избегать гиповолемии дегидратации;
- Избегать одновременного назначения других нефротоксичных препаратов (НПВП, триметаприм);
- Прервать прием антагонистов альдостерона;
- Отменить прием тиазидных диуретиков в случае их комбинации с петлевым диуретиком;
- Заменить прием тиазидного диуретика петлевым;
- Возможное снижение дозы валсартана/сакубитрила**/иАПФ/АРА;
- Возможно проведение гемодиализа.

Приложение А3-8. Практические аспекты применения АРА у пациентов с ХСНнФВ

Алгоритм назначения:

- начинать терапию с низких доз;
- увеличивать дозу вдвое не более чем 1 раз в 2 нед.;
- титровать до целевой дозы или максимально переносимой;
- всегда старайтесь назначить хотя бы небольшие дозы АРА, нежели чем не назначить в принципе;
- необходимо проводить мониторирование уровня АД и биохимические показатели крови (мочевина, креатинин, калий);
- биохимическое исследование крови необходимо проводить через 1-2 нед. после начала подбора дозы АРА и спустя 1-2 нед. после завершения титрования дозы;
- препарат лозартан** не сравнивался с плацебо при ХСН и, таким образом, имеет меньшую доказательную базу по сравнению с валсартаном и кандесартаном.

Противопоказания:

- Двухсторонний стеноз почечных артерий.
- Известная непереносимость АРА.
- Беременность и кормление грудью.

Применение с осторожностью/консультация специалиста-кардиолога в следующих случаях:

- Наклонность к развитию гиперкалиемии (калий >5,0 ммоль/л).
- Выраженное нарушение функции почек (креатинин >221 мкмоль/л или >2,5 мг/дл).
- Симптомная или тяжелая бессимптомная гипотония.

Лекарственные взаимодействия возможны в случае применения:

- Добавки калия/калийсберегающие диуретики, антагонисты альдостерона (спиронолактон**, эплеренон), иАПФ, НПВП.

Возможные проблемы и варианты их решения:

Бессимптомная гипотония. Обычно не требует изменений в терапии.

Симптомная гипотония:

- при наличии головокружения, дурноты, слабости и снижения АД следует пересмотреть необходимость применения органических нитратов и других вазодилататоров;
- при отсутствии признаков/симптомов застоя жидкости, рассмотреть возможность снижения дозы диуретиков;
- если и эти меры не решают проблемы — обратиться за консультацией специалиста-кардиолога.

Ухудшение функции почек:

- после начала терапии АРА возможно повышение уровня мочевины, креатинина и калия крови, однако если эти изменения не превышают указанных ниже значений и бессимптомные — нет необходимости вносить изменения в терапию;
- после начала терапии АРА допустимо увеличение уровня креатинина на 50% выше исходных значений, или до 266 мкмоль/л (3,0 мг/дл) или снижение СКФ до 25 мл/мин/1,73 м^2;
- так же допустимо увеличение калия ⩽5,5 ммоль/л;
- если после начала терапии АРА наблюдается чрезмерное увеличение концентрации мочевины, креатинина и калия крови — необходимо отменить все препараты, обладающие возможным нефротоксическим эффектом (например, НПВП), калийсберегающих диуретиков; уменьшить дозу АРА в 2 раза; только после этого рассмотреть вопрос о снижении дозы/отмене антагонистов альдостерона (консультация специалиста-кардиолога);
- повторное биохимическое исследование крови необходимо провести в течение 1-2 нед.;
- при увеличении концентрации калия >5,5 ммоль/л, креатинина более чем на 100% или до уровня 310 мкмоль/л (3,5 мг/дл) или снижении СКФ <20 мл/мин/1,73 м^2, следует прекратить прием АРА и обратиться за консультацией к специалистам (кардиолог, нефролог).

Необходим тщательный контроль биохимических показателей крови до их нормализации.

Приложение А3-9. Общие реабилитационные мероприятия и методы кардиореабилитации пациентов с клинически стабильной ХСН

Метод реабилитации	Реабилитационные мероприятия
Физическая реабилитация	— Позиционирование, вертикализация, ранняя мобилизация (пассивная, активная кинезотерапия), профилактика риска падений, физические упражнения для мелких мышечных групп верхних и нижних конечностей, идеомоторные упражнения, упражнения на сопротивления, создаваемым инструктором или эластичной лентой и другие элементы лечебной гимнастики — *на I этапе реабилитации (ОРИТ, кардиологическое отделение).* — Комплексы лечебной гимнастики, активная мобилизация и кинезотерапия с учетом ФК ХСН — *на II (в стационарном реабилитационном отделении) и III (амбулаторном реабилитационном отделении) этапах реабилитации*.
	— Физические динамические тренировки на велотренажере (или тредмиле) умеренной интенсивности (50-70% от максимальной ЧСС, по шкале Борга 12-14/20 баллов, индекс одышки по шкале Борга <4 баллов), длительностью 15-40 мин и частотой 3-5 раза/нед. (в зависимости от ФК СН) *со II этапа кардиореабилитации*. — Высокоинтервальные физические тренировки (*при отсутствии противопоказаний и при желании пациента*) *с III этапа кардиореабилитации*. — Дозированная ходьба по разным поверхностям, степ-тренировка, ходьба по лестнице.
	Силовые тренировки с частотой 2-3 раза/нед. с 1-2 подходами: на старте интенсивность очень низкая <30% от одного ПМ (1 ПМ) с 5-10 повторениями и с переходом на низкую интенсивность 30-40% 1 ПМ с 12-25 повторениями, а при хорошей переносимости с увеличением до умеренной интенсивности 40-60% 1 ПМ с 8-15 повторениями *со II-III этапа кардиореабилитации*.
Респираторная реабилитация	— Статические и динамические дыхательные упражнения — *на всех этапах кардиореабилитации*. — Активные дыхательные техники (*по показаниям*). — Коррекция нарушения дыхания во время сна (*по показаниям*).
	— Тренировка дыхательных мышц (в первую очередь, инспираторных мышц) с использованием дыхательных тренажеров: 3-7 раз в нед., продолжительностью 15-30 мин, интенсивность 30-60% от максимального инспираторного давления (начиная с 30% наращивая интенсивность каждые 7-10 дней), не менее 8 нед. (*по показаниям*), *начиная с I этапа кардиореабилитации.*
Образовательный аспект реабилитации	*Программа обучения пациента (на всех этапах кардиореабилитации):* — отказ от курения; соблюдение принципов здорового питания, режима бытовых нагрузок и отдыха; методы повышения ежедневной физической активности (регулярное выполнение физических тренировок, вызывающих легкую одышку); — мониторингу и распознаванию симптомов ухудшения заболевания, а также их контролю; — регулированию терапии диуретиками и баланса потребляемой жидкости; — купированию приступов стенокардии (*при их наличии*); — методам самоконтроля состояния: ЧСС, веса тела, уровня АД, глюкозы крови (с помощью глюкометра при СД).
	Информирование пациента (на всех этапах кардиореабилитации): по вопросам, связанным с заболеванием, его лечением и профилактикой; приверженности сопутствующей терапии и тренировкам в домашних условиях (*желательно, чтобы устная информация дублировалась визуальной – текстом, схемой, рисунком*).
	— Рекомендации по сексуальной активности. — Ведение дневника самоконтроля самочувствия, факторов риска и выполнения физических занятий дома с фиксацией результатов.
Питание	— Мониторинг питания и предотвращение недоедания (нутритивная поддержка *при показаниях*). — Сбалансированное по составу питание. — Контроль водно-солевого баланса (потребление соли 5 г/сут).
Психологическая поддержка	— Скрининг симптомов тревоги/депрессии и оценка когнитивной функции стандартизированными опросниками. — Формирование позитивной мотивации на выздоровление и реабилитацию. — Отработка коммуникативных навыков. — Рациональная фармакотерапия (*по показаниям*). — Консультация клинического психолога/психотерапевта по показаниям (*по показаниям*). — Коррекция нарушений сна (*при наличии*)
Телетехнологии	— Применение дистанционных реабилитационных технологий.

Сокращения: АД — артериальное давление, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПМ — повторный максимум, СД — сахарный диабет, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Приложение Б. Алгоритмы действий врача
Приложение Б1. Алгоритм диагностики ХСН (рис. П1)

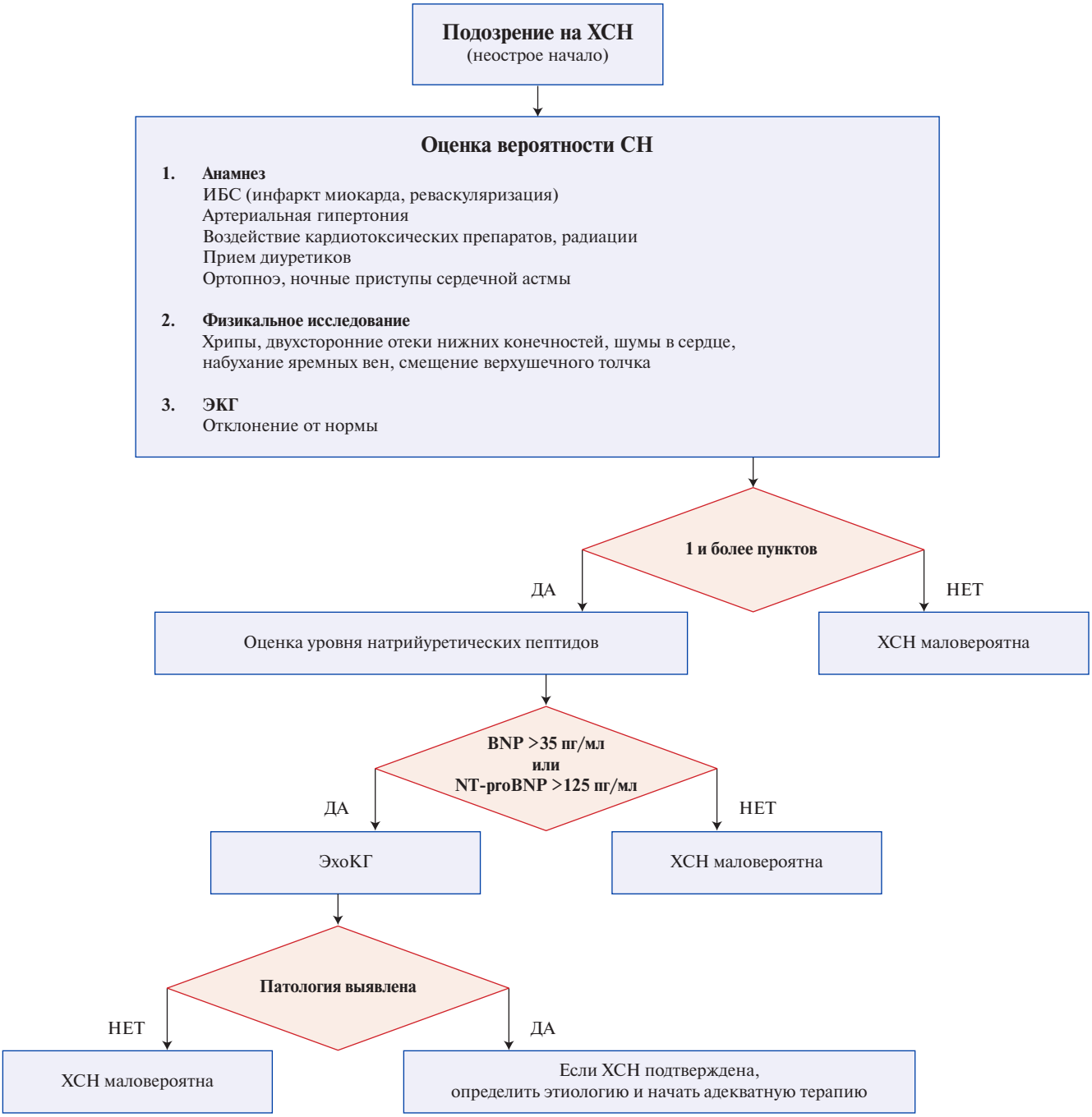


Рис. П1. Алгоритм диагностики ХСН.

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, СН — сердечная недостаточность, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Приложение Б2. Алгоритм оценки тяжести диастолической дисфункции и давления наполнения ЛЖ (среднего давления в ЛП) (рис. П2) [106]

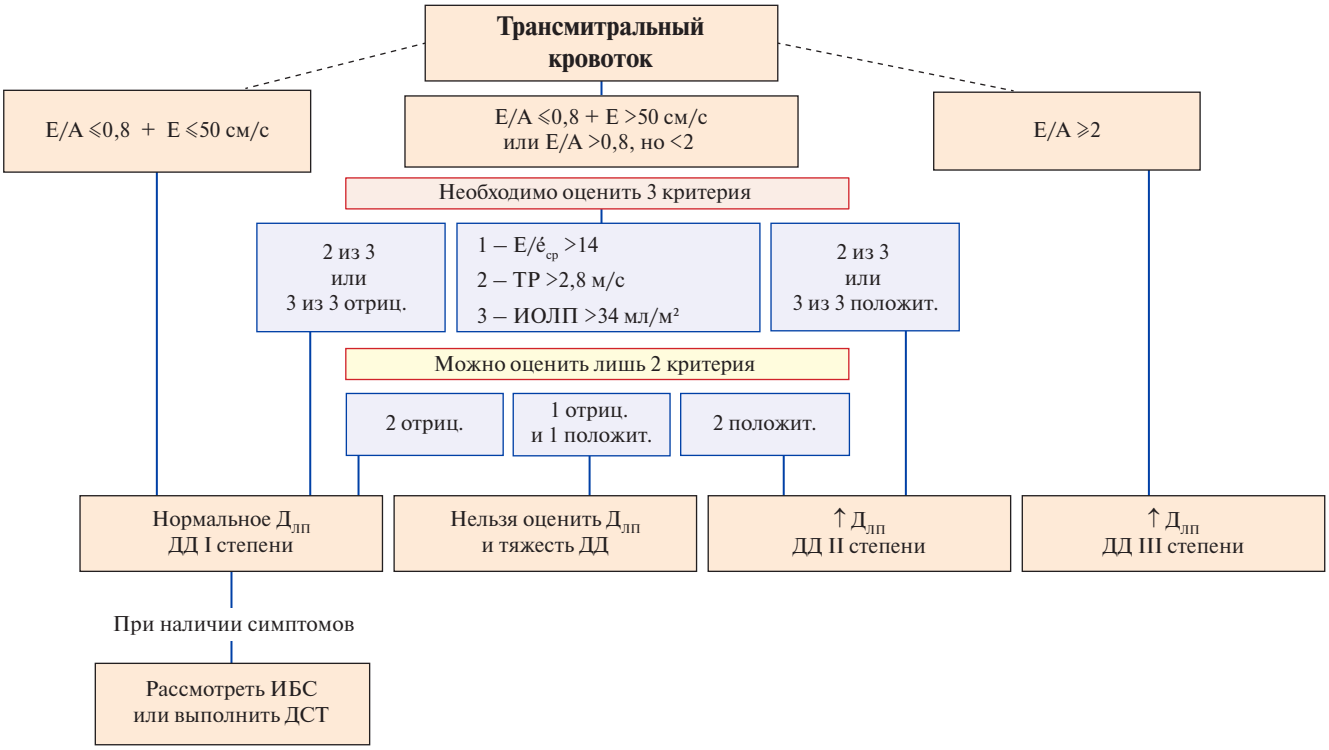


Рис. П2. Алгоритм оценки тяжести диастолической дисфункции и давления наполнения ЛЖ (среднего давления в левом предсердии).

Сокращения: ДД — диастолическая дисфункция, ДЛП — давление в левом предсердии, ДСТ — диастолический стресс-тест, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ТР — трикуспидальная регургитация.

Приложение В. Информация для пациента

Стандартные исследования для выявления сердечной недостаточности (СН)

Для постановки диагноза хроническая сердечная недостаточность (ХСН) пациенту проводят следующий набор исследований:

Основные исследования:

- Сбор анамнеза и врачебный осмотр,
- Электрокардиограмма,
- Анализы крови,
- Рентгенография органов грудной клетки,
- Эхокардиография.

Дополнительные исследования:

- Функциональные легочные тесты,
- Нагрузочная проба,
- Магнитно-резонансная томография сердца,
- Катетеризация сердца и ангиография,
- Радиоизотопные исследования,
- Мультиспиральная компьютерная томография.

Симптомы каждого пациента индивидуальны, и в зависимости от них могут быть назначены несколько из перечисленных выше исследований.

Пациенту с СН необходимо принимать лекарства, рекомендованные для лечения данного заболевания. Какие лекарства подходят именно вам, зависит от многих симптомов и факторов. Назначить лекарственную терапию может только врач.

Изменение образа жизни

СН — это хроническое состояние, которое требует длительного лечения. С течением времени СН может прогрессировать даже при самом лучшем медицинском обслуживании.

Помимо четкого соблюдения, назначенного врачом лечения СН, необходимо изменить другие аспекты своего образа жизни: питание, уровень физической активности, курение, потребление алкоголя — чтобы лечение было максимально эффективным.

Сопутствующие заболевания

Необходимо лечить все сопутствующие заболевания, которые могут усугубить течение СН. Чтобы добиться хороших результатов, врач должен знать обо всех ваших заболеваниях и назначенном лечении. Это особенно важно, если вы лечитесь у разных врачей.

Наиболее часто встречающиеся хронические заболевания у пациентов, страдающих СН:

- Повышенное артериальное давление (гипертензия),
- Нарушение сердечного ритма,
- Повышение уровня холестерина,
- Заболевания легких,
- Диабет,
- Анемия,
- Заболевания щитовидной железы,
- Артрит, боль в мышцах и суставах,
- Депрессия.

Прием лекарственных препаратов

Для получения наилучшего эффекта от лечения, важно принимать лекарства в соответствии с назначениями врача, и следовать рекомендациям: нужное количество таблеток в день, с нужной частотой, в нужный момент, т.е. во время еды, до или после. Следует помнить, что при тяжелой СН даже одно- двукратный пропуск приема препаратов может привести к декомпенсации СН.

Если врач выписал несколько лекарств, то необходимо составить расписание приема на весь день с учетом доз препаратов. Полезно составить график приема лекарств, который поможет не забыть, какие лекарства нужно принимать и когда. Если вам имплантировали прибор для регуляции сердечного ритма, это не отменяет прием лекарств в соответствии с назначениями. Кроме того, необходимо проверять работу имплан-

тированного устройства. Следует избегать приема жаропонижающих и болеутоляющих препаратов, которые относятся к нестероидным противовоспалительным препаратам, поскольку они могут приводить к скоплению жидкости в организме, т.е. к декомпенсации СН. При крайнем необходимом их приеме согласуйте их назначение с лечащим врачом.

Очень важно регулярно сдавать анализы и проходить обследования. Если Вы пришли на прием к врачу или медсестре, перед уходом обязательно запишитесь на следующий прием.

Контроль за артериальным давлением, пульсом и весом

Врач может посоветовать вам регулярно измерять артериальное давление, частоту сердечных сокращений (пульс) и вес в домашних условиях.

Контроль артериального давления и пульса поможет в оценке эффективности проводимого лечения. Большим подспорьем может стать дневник уровня артериального давления и пульса. Это поможет врачу скорректировать лечение под ваши индивидуальные особенности.

Врач или медсестра помогут проверить точность показаний прибора и ваше умение им пользоваться.

Для подсчета пульса, несильно прижмите два пальца к внутренней стороне запястья. Считайте удары в течение 30 с Умножив полученное число на два, вы получите свой пульс в состоянии покоя. Он обычно составляет от 60 до 100 уд./мин.

Необходимо ежедневно взвешиваться утром натощак. Это необходимо для того, чтобы не допустить декомпенсацию СН.

Опасные симптомы, на которые следует обратить внимание

1. Пациент с СН часто испытывает одышку во время отдыха и в положении лежа.

Чувство нехватки воздуха может усиливаться в положении лежа.

Чтобы было легче дышать, вы можете приподнять головной конец тела с помощью дополнительных подушек. Если это происходит постоянно или вам становится трудно лежать горизонтально — это может быть симптомом прогрессирования СН. Если вы просыпаетесь от нехватки воздуха важно помнить — это серьезный симптом, вам следует незамедлительно проконсультироваться с врачом. Возможно, потребуется коррекция терапии.

2. Боль, возникающая из-за проблем с сердцем, обычно ощущается в груди, хотя она может быть локализована в любом месте между верхней частью живота, шеи, включая плечи. Она может ощущаться как дискомфорт, давление, газы, жжение или боль.

Боль в груди должна всегда считаться серьезным симптомом, т.к. она может указывать на прогрессирование СН, стенокардию или инфаркт миокарда. Необходимо немедленно сесть или лечь отдохнуть.

Если вы ощущаете дискомфорт или боль в груди более чем 15 мин или облегчение не наступает после отдыха или приема нитроглицерина, необходимо немедленно вызвать скорую помощь. При приеме нитроглицерина необходимо контролировать артериальное давление ввиду его чрезмерного снижения.

3. Важно ежедневно контролировать свой вес. Если вы обнаружили, что прибавили >2 кг в течение 3 дней, сразу же сообщите об этом врачу или медсестре. Прибавка в весе из-за накопления жидкости отличается от таковой при высококалорийной диете. Если у вас есть сомнения в причинах прибавки веса, обратитесь к врачу или медсестре.

4. Скопление жидкости в организме может проявиться отеком ног и лодыжек, что может быть признаком прогрессирования СН. Вы должны обратить внимание на важный симптом — обувь стала тесной.

Застой жидкости происходит из-за снижения насосной функции сердца. Это ведет к скоплению жидкости в брюшной полости, нижних конечностях и в легких.

5. Обмороки и головокружения при СН, могут происходить вследствие уменьшения притока крови к мозгу. Внезапная потеря сознания обычно означает, что кровоснабжение мозга сильно снижено.

Обморок или потеря сознания — это потенциально серьезная ситуация, и за медицинской помощью нужно обратиться немедленно.

Причиной головокружений могут быть нарушения работы сердца, сердечного ритма. Также это может происходить из-за быстрого, но временного снижения артериального давления, называемого постуральной гипотензией (снижение артериального давления после приема пищи), вызванного слишком быстрым вставанием. Другая ситуация, когда возможны головокружения из-за приема препаратов: все мочегонные средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II и бета-адреноблокаторы снижают артериальное давление.

6. Кашель или хрипы из-за СН. Хрипы похожи на астматические, но в случае СН они имеют другую причину.

Иногда у людей с СН бывает кашель с мокротой, густой слизью, возможно, с вкраплениями крови. Это часто случается при легочной инфекции (пневмонии).

Кашель и хрипы появляются из-за скопления жидкости в легких, что приводит к затруднению дыхания.

Сухой длительный кашель также может быть побочным эффектом некоторых лекарств от СН.

7. Одним из симптомов СН является нарушение ритма сердца. Причиной может быть декомпенсация сердечной деятельности или фибрилляция предсердий. Это может привести к усилению головокружения и/или одышки.

8. Отеки или боли в верхней части живота могут возникать из-за застоя жидкости в организме, который может быть признаком прогрессирования СН. Для снижения вероятности этого, следует снизить количество соли в пище и ограничить потребление жидкости в соответствии с рекомендациями врача.

Образ жизни с СН

Многие люди, страдающие СН, продолжают вести активную, полноценную жизнь, т.к. научились заботиться о себе. Самоконтроль в сочетании с поддержкой окружающих и правильно подобранным лечением, помогут стабилизировать Ваше состояние и улучшить качество повседневной жизни.

Приложение Г. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Приложение Г1. Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС)

Шкала оценки клинического состояния предназначена для оценки тяжести клинических проявлений ХСН. В шкалу включены наиболее распространенные симптомы и признаки СН, выявляемые при расспросе и физикальном обследовании без применения инструментальных методов. Каждый из этих признаков имеет бальную оценку. Сумма баллов соответствует функциональному классу СН. Использование данной шкалы в динамике позволяет оценивать эффективность проводимого лечения.

Название на русском языке: Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН (ШОКС)

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения хронической сердечной недостаточности. М.: Медиа Медика; 2000. 266 с [812].

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки
— индекс
— вопросник
— другое (уточнить) _____

Назначение: оценка тяжести клинических проявлений СН.

Содержание (шаблон): см. ниже

Ключ (интерпретация):

0 баллов — отсутствие клинических признаков СН,
1-3 балла — I ФК,
4-6 баллов — II ФК,
7-9 баллов — III ФК,
больше 9 баллов — IV ФК.

Шкала оценки клинического состояния пациента с ХСН

Симптом/признак	Выраженность	Количество баллов
Одышка	0 — нет 1 — при нагрузке 2 — в покое	
Изменился ли за последнюю неделю вес	0 — нет 1 — увеличился	
Жалобы на перебои в работе сердца	0 — нет 1 — есть	
В каком положении находится в постели	0 — горизонтально 1 — с приподнятым головным концом (две и более подушки) 2 — плюс просыпается от удушья 3 — сидя	
Набухшие шейные вены	0 — нет 1 — лежа 2 — стоя	
Хрипы в легких	0 — нет 1 — нижние отделы (до 1/3) 2 — до лопаток (до 2/3) 3 — над всей поверхностью легких	
Наличие ритма галопа	0 — нет 1 — есть	
Печень	0 — не увеличена 1 — до 5 см 2 — >5 см	
Отеки	0 — нет 1 — пастозность 2 — отеки 3 — анасарка	
Уровень систолического артериального давления	0 — >120 мм рт.ст. 1 — 100-120 мм рт.ст. 2 — <100 мм рт.ст.	

Приложение Г2. Тест с шестиминутной ходьбой

Название на русском языке: Тест с шестиминутной ходьбой

Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, et al. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. Can Med Assoc J. 1985;132(8):919, Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. Br Med J (Clin Res Ed). 1986 Mar 8;292(6521):653-5. doi: 10.1136/bmj.292.6521.653.

Тип (подчеркнуть):

— шкала оценки

— индекс

— вопросник

— другое (уточнить) _____

Назначение: Тест с шестиминутной ходьбой предназначен для определения толерантности пациента к физическим нагрузкам и определения ФК ХСН.

Содержание: Тест с шестиминутной ходьбой проводят внутри помещения вдоль длинного прямого закрытого коридора с твердым ровным покрытием, с редким передвижением по нему. Длина коридора должна быть 30 метров с маркированной стартовой отметкой и последующей разметкой каждые 3-5 метров. Пациентам предлагается ходить по измеренному коридору в своем собственном темпе (туда и обратно по кругу с обозначенными точками поворота в каждом конце), стараясь пройти максимальное расстояние в течение 6 мин. Пациентам разрешается замедлять темп ходьбы, останавливаться и отдыхать во время теста. В период отдыха можно прислониться к стене, однако, пациент должен возобновить ходьбу, когда сочтет это возможным. Во время выполнения теста каждые 60 сек следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: "Все хорошо" или "Молодец, продолжайте". Не следует информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 мин следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние (с точностью до 1 м).

Ключ (интерпретация): таблица П6.

Таблица П6. Тест с шестиминутной ходьбой [813-821]

Функциональный класс ХСН	Дистанция 6-минутной ходьбы, м
0	551
I	426-550
II	301-425
III	151-300

Приложение Г3. Шкалы для неинвазивной оценки вероятности СНсФВ

Диагноз ХСНсФВ опирается на неинвазивно полученные параметры, свидетельствующие о диастолической дисфункции ЛЖ/повышенном давлении наполнения ЛЖ. Пороговые значения для ключевых неинвазивных параметров часто основаны на ограниченных данных и могут находиться в недиагностическом промежуточном диапазоне. Неинвазивно подтвержденный или исключенный диагноз ХСНсФВ будет зависеть не от одного параметра выше или ниже определенного порогового значения, а от комбинации параметров, полученных из клинических, лабораторных и визуализационных тестов, которые вместе дадут его вероятность [108, 110].

Шкала HFA-PEFF была предложена в консенсусе Ассоциации по сердечной недостаточности ЕОК. Исследования по валидизации этой шкалы показали хорошую с-статистику (AUC 0,90) (однако у большинства пациентов не проводилось нагрузочного теста или инвазивного тестирования для верификации СН с сохранной ФВ). Высокий балл HFA-PEFF диагностирует СН с сохранной ФВ с высокой специфичностью (93%), а низкий балл HFA-PEFF исключает СН с сохранной ФВ с чувствительностью 99%.

Шкала H_2FPEF была получена на основе характеристик пациентов с СН с сохранной ФВ, смоделированных с использованием инвазивного гемодинамического тестирования в качестве золотого стандарта. Внутренняя и внешняя валидизация этой диагностической модели показала хорошую диагностическую ценность — уровень с-статистики (AUC >0,8). Вероятность СН с сохранной ФВ удваивается при каждом дополнительном 1 балле по шкале (отношение шансов 1,98; 95% ДИ: 1,74-2,30; P<0,0001), при с-статистике 0,841.

Название на русском языке: Шкала HFA-PEFF
Оригинальное название: HFA-PEFF diagnostic algorithm
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Pieske B, Tschope C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal. 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641 [107].
Тип (подчеркнуть):
— шкала оценки
— индекс
— вопросник
— другое (уточнить) _____
Назначение: оценка вероятности наличия ХСНсФВ.
Содержание (шаблон): см. ниже

Ключ (интерпретация):
⩾5 баллов — ХСНсФВ,
2-4 балла — диагностическая неопределённость, показан ДСТ или инвазивная оценка гемодинамики,
⩽1 балла — ХСНсФВ маловероятна.

Пояснения: Оценка включает функциональную, морфологическую и биомаркерную области. В каждой области большому критерию присваивается 2 балла, а малому критерию — 1 балл. Каждая область может внести максимум 2 балла, если присутствует какой-либо большой критерий из этого домена, или 1 балл, если нет ни одного из больших критериев, но есть любой малый критерий. Если присутствуют несколько больших критериев в пределах одной области, эта область по-прежнему вносит 2 балла; если нет ни одного из больших критериев, но есть несколько малых критериев, вклад по-прежнему составляет 1 балл. Большие и малые критерии не суммируются в одной области. Баллы начисляются только в том случае, если они поступают из разных областей.

Шкала HFA–PEFF:

	Большие критерии (2 балла)	**Малые критерии (1 балл)**
Функциональные изменения	• $e'_{септальная}$ <7 см/с или • $e'_{латеральная}$ <10 см/с или • Средняя E/e' ≥15 или • Скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с (СДЛА >35 мм рт.ст.)	• E/e' 9-14 или • GLS <16%
Морфологические изменения	• ИОЛП >34 мл/м^2 или • ИММЛЖ ≥149/122 г/м^2 (м/ж) и ОТС >0,42	• ИОЛП 29-34 мл/м^2 или • ИММЛЖ ≥115/95 г/м^2 (м/ж) или • ОТС >0,42 или • ТЗСЛЖ ≥12 мм
Биомаркеры (синусовый ритм)	• NT-proBNP >220 пг/мл или • BNP >80 пг/мл	• NT-proBNP 125-220 пг/мл или • BNP 35-80 пг/мл
Биомаркеры (фибрилляция предсердий)	• NT-proBNP >660 пг/мл или • BNP >240 пг/мл	• NT-proBNP 365-660 пг/мл или • BNP 105-240 пг/мл

Сокращения: СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, GLS — (global longitudinal strain) — показатель продольного систолического сжатия миокарда левого желудочка, e' — скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца, E — скорость раннего трансмитрального диастолического потока, ИОЛП — индекс объема левого предсердия, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Название на русском языке: Шкала H_2FPEF
Оригинальное название: H_2FPEF Score
Источник (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646 [108].
Тип (подчеркнуть):
— шкала оценки
— индекс
— вопросник
— другое (уточнить) _____
Назначение: оценка вероятности наличия ХСНсФВ.
Содержание (шаблон): см. ниже

Ключ (интерпретация):
6-9 баллов — ХСНсФВ высоковероятна,
2-5 баллов — промежуточные результаты оценки, требуется дополнительное обследование,
0-1 балла — ХСНсФВ маловероятна.

Пояснения:
У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, набирающих 5-6 баллов по шкале HFA-PEFF или 6-9 баллов по шкале H_2FPEF (диагноз СН высоковероятен), можно считать диагноз ХСНсФВ подтвержденным.
У пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ, набирающих 0-1 балл по шкале HFA-PEFF или 0-1 балл по шкале H_2FPEF (диагноз СН маловероятен), можно считать диагноз ХСНсФВ отвергнутым при условии, что были оценены все параметры, представленные в шкалах.
Для пациентов с промежуточными результатами оценки (2-4 балла по шкале HFA-PEFF или 2-5 баллов по шкале H_2FPEF), при условии, что были оценены все параметры, представленные в шкалах, окончательный диагноз требует проведения инвазивной оценки гемодинамики и/или неинвазивных или инвазивных нагрузочных тестов, в т.ч. с направлением в специализированные центры с возможностью проводить уточняющие тесты при невозможности их провести на месте.

Шкала H_2FPEF:

Обозначение	Клиническая Характеристика	Значение	Баллы
H_2	Ожирение	ИМТ ≥30 кг/м^2	2
	Артериальная гипертензия	Прием ≥2 антигипертензивных препаратов	1
F	Фибрилляция предсердий	Постоянная или пароксизмальная	3
P	Легочная гипертензия	СДЛА >35 мм рт.ст.	1
E	Пожилой возраст	>60 лет	1
F	Давление наполнения ЛЖ	E/e' >9	1

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, e' — скорость раннего диастолического движения стенки в области митрального кольца, E — скорость раннего трансмитрального диастолического потока.

Небилет®

Небиволол 5 мг №14, №28

Двойной механизм действия[1]

Высокоселективный $ß_1$ – адреноблокатор с вазодилатирующими свойствами[1,2]

- Прием один раз в сутки[1]



Базовая информация
по лекарственному препарату Небилет® от 12.08.2024

Международное непатентованное наименование: небиволол, дозировка 5 мг. Препарат Небилет® показан к применению у взрослых старше 18 лет для лечения артериальной гипертензии; стабильной хронической сердечной недостаточности 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 хронической сердечной недостаточности должно начинаться с постепенной титрации дозы небиволола с интервалом от 1 до 2 недель между каждым последующим увеличением дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Начальная доза – 1,25 мг 1 раз в сутки. Далее осуществляется титрование доз до 2,5 – 5 мг 1 раз в сутки, а затем до 10 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 10 мг небиволола. **Противопоказания:** гиперчувствительность к небивололу или к любому из компонентов препарата; печёночная 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 синоаурикулярную блокаду; 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; одновременное применение с флоктафенином, сультопридом.

[2]**Дизайн:** исследование *in vitro* на миокарде левого желудочка человека. **Цель исследования:** выявить возможные различия прямого влияния небиволола, метопролола, бисопролола, карведилола и буциндолола на миокард человека (n=9). Результаты: Селективность к β1-адренорецепторам количественно определялась путем расчета отношения Ki(β2)/Ki(β1). Ранжирование β1-селективности было следующим: небиволол (40.7) > бисопролол (15.6) > метопролол (4.23) > карведилол (0.73) > буциндолол (0.49).

Реклама

АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений

1. Общая характеристика лекарственного препарата Небилет от 15.05.2024. 2. Brixius K, Bundkirchen A, Bölck B, Mehlhorn U, Schwinger RH. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. Br J Pharmacol. 2001;133(8):1330-1338. doi:10.1038/sj.bjp.0704188

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту.

Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

RU_NEB_11_2024_V01_print. Дата согласования: 25 октября 2024

Ознакомьтесь с полной информацией о лекарственном препарате Небилет®, используя QR-код

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ

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

Ранекса®
ранолазин

ШАГ НАВСТРЕЧУ КАЧЕСТВУ ЖИЗНИ У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ[2,3]





НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ И ПОДБОР ДОЗЫ[1]

Рекомендованная начальная доза препарата Ранекса® для взрослых составляет 500 мг 2 раза в сутки. Через 2-4 недели доза, при необходимости, может быть увеличена до 1000 мг 2 раза в сутки.



2–4 НЕДЕЛИ



НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА

500 мг + 500 мг

ЧЕРЕЗ 2–4 НЕДЕЛИ

1000 мг + 1000 мг

МАКСИМАЛЬНАЯ ДОЗА[1]

Максимальная суточная доза составляет 2000 мг



1000 мг + 1000 мг

Базовая информация о препарате Ранекса® от 25.03.2024.
Международное непатентованное наименование: ранолазин, дозировка 500 мг и 1000 мг. **Показания к применению:** Стабильная стенокардия. Препарат Ранекса предназначен для применения в составе комплексной терапии для симптоматического лечения стабильной стенокардии напряжения в случае недостаточной эффективности и/или непереносимости антиангинальных препаратов «первого ряда» (таких как бета-адреноблокаторы и/или блокаторы «медленных» кальциевых каналов). Препарат Ранекса показан к применению у взрослых. **Противопоказания:** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин); печеночная недостаточность средней (7-9 баллов по шкале Чайлд-Пью) или тяжелой (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) степени тяжести; одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы ВИЧ-протеазы, кларитромицин, телитромицин, нефазодон); одновременное применение с антиаритмическими средствами класса IA (например, хинидин) или класса III (например, дофетилид, соталол), за исключением амиодарона; беременность; период грудного вскармливания.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Ранекса® (ОХЛП). **2.** Alexopoulos D, Kochiadakis G, Afthonidis D, et al. Ranolazine reduces angina frequency and severity and improves quality of life: Observational study in patients with chronic angina under ranolazine treatment in Greece (OSCAR-GR). Int J Cardiol. 2016;205:111-116. doi:10.1016/j.ijcard.2015.10.180. **3.** Diedrichs H, Wollenberg U, Schmerbach K, et al. Application of Ranolazine in Stable Angina Pectoris Therapy (ARETHA): Real-World Data from an Observational Study. J Clin Exp Cardiolog 2015 6 (12): 1-6. doi:10.4172/2155-9880.1000412.

РЕКЛАМА

ДЛЯ ПРОСМОТРА ОХЛП И ЛИСТКА-ВКЛАДЫША ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ ОТСКАНИРУЙТЕ QR-КОД

Подробная информация содержится в общей характеристике лекарственного препарата Ранекса®

Отпускается по рецепту врача. Информация для специалистов здравоохранения. RU_Ran_07_2024_v01_print, одобрен 12.04.2024.

ООО «Берлин-Хеми/А. Менарини», 123112, Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ «Башня на Набережной», Блок Б, Тел: (495) 785-01-00; факс: (495) 785-01-01; www.berlin-chemie.ru. Если у Вас имеется информация о нежелательном явлении, пожалуйста, сообщите об этом на электронный адрес AE-BC-RU@berlin-chemie.com

БЕРЛИН-ХЕМИ МЕНАРИНИ