



РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

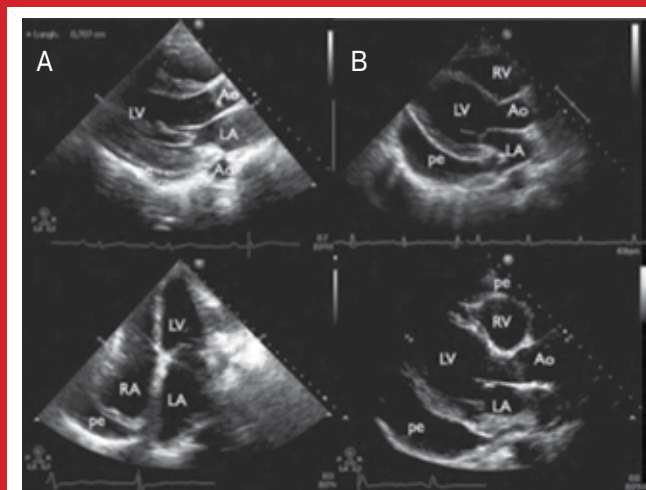
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

В НОМЕРЕ:

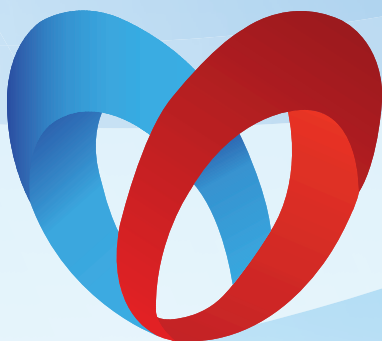
Рекомендации ESC/ERS по диагностике
и лечению легочной гипертензии 2015

Рекомендации ESC по ведению больных
с инфекционным эндокардитом 2015

Рекомендации ESC по диагностике
и ведению пациентов с заболеваниями
перикарда 2015



Веб-рисунок 2. Полуколичественная оценка размера перикардального выпота на основе измерения самых крупных теледиастолических эхо-свободных пространств с нескольких эхокардиографических ракурсов. **А.** Умеренный экссудативный перикардит (10 мм), как правило, расположен позади и прилегает к правому предсердию. **Б.** Умеренный (10-20 мм) и большой (20 мм) выпоты становятся опоясывающими [48].



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

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

Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК

Журнал включен в SCOPUS

Российский индекс научного цитирования: 3,143
импакт-фактор (РИНЦ 2014) 1,134

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

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

Правила публикации авторских материалов:
www.rosocardio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Информация о подписке:
www.rosocardio.ru/ru/subscription.html
Зарубежная подписка:

To enter subscription it is necessary to address
to one of the partners of JSC "MK-Periodica"
in your country or to JSC "MK-Periodica"
directly: www.periodicals.ru

Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства

Ответственность за достоверность рекламных
публикаций несет рекламодатель

Отдел рекламы Леонтьева Е. В.
тел.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Отдел распространения Гусева А. Е.
тел.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Ответственный переводчик Таратухин Е. О.

Дизайн, верстка Андреева Б. Ю.,
Иванова А. Е.

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

© Российский кардиологический журнал

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (133) 2016

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алесян Б. Г. (Москва)

Атьков О. Ю. (Москва)

Беленков Ю. Н. (Москва)

Бойцов С. А. (Москва)

Васюк Ю. А. (Москва)

Воевода М. И. (Новосибирск)

Галаявич А. С. (Казань)

Карпов Р. С. (Томск)

Карпов Ю. А. (Москва)

Козиолова Н. А. (Пермь)

Конради А. О. (Санкт-Петербург)

Крюков Н. Н. (Самара)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ШЕФ-РЕДАКТОР

ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)

Арутюнов Г. П. (Москва)

Габинский Я. Л. (Екатеринбург)

Гафаров В. В. (Новосибирск)

Говорин А. В. (Чита)

Дземешкевич С. Л. (Москва)

Довгалецкий П. Я. (Саратов)

Дупляков Д. В. (Самара)

Искендеров Б. Г. (Пенза)

Караськов А. М. (Новосибирск)

Колпаков Е. В. (Москва)

Концевая А. В. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)

Стефан Анкер (Германия)

Салим Беркинбаев (Казахстан)

Владимир Габинский (США)

Рихард Чешка (Чешская республика)

Роберто Феррари (Италия)

Жан Шарль Фрушар (Франция)

Владимир Коваленко (Украина)

Равшанбек Курбанов (Узбекистан)

Адрес Редакции:

115478, Москва, а/я 509

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)

Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Мареев В. Ю. (Москва)

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)

Оганов Р. Г. (Москва)

Ревиевский А. Ш. (Москва)

Скибицкий В. В. (Краснодар)

Таратухин Е. О. (Москва)

Чазова И. Е. (Москва)

Чумакова Г. А. (Барнаул)

Шальнова С. А. (Москва)

Якушин С. С. (Рязань)

Некрасова Л. И.

Таратухин Е. О.

Родионова Ю. В.

Рыжова Е. В.

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)

Либис Р. А. (Оренбург)

Недогода С. В. (Волгоград)

Недбайкин А. М. (Брянск)

Палеев Ф. Н. (Москва)

Покровский С. Н. (Москва)

Першуков И. В. (Воронеж)

Протасов К. В. (Иркутск)

Тюрин Т. В. (Ленинградская область)

Хлудеева Е. А. (Владивосток)

Шульман В. А. (Красноярск)

Щекотов В. В. (Пермь)

Стивен Ленц (США)

Жильбер Массад (Франция)

Маркку Ниёминен (Финляндия)

Питер Нильсон (Швеция)

Джанфранко Парати (Италия)

Михаил Поповичи (Молдова)

Адам Торбицки (Польша)

Ярле Вааге (Норвегия)

Маркус Вишгимаа (Эстония)

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

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

Russian Citation Index (SCIENCE INDEX): 3,143
Impact-factor (RCI-2014) 1,134

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

Archive: www.rosradio.ru, cardio.medi.ru/66.htm

Instructions for authors:
www.rosradio.ru/ru/information-for-authors-rjc.html

Subscription: www.rosradio.ru/ru/subscription.html
To enter subscription it is necessary to address to one of the partners of JSC "MK-Periodica" in your country or to JSC "MK-Periodica" directly: www.periodicals.ru

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

Advertising department Leontyeva Elena
tel.: +7 (499) 323—53—88,
e-mail: leontyeva.silicea@yandex.ru

Distribution department Guseva Anna
tel.: +7 (499) 324—22—34,
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Senior translator Taratukhin E. O.

Design, desktop publishing Andreeva V. Yu.,
Ivanova A. E.

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

© Russian Journal of Cardiology

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY

№ 5 (133) 2016

founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

ASSOCIATE EDITORS

Alekyan B. G. (Moscow)
Ar'kov O. Yu. (Moscow)
Belenkov Yu. N. (Moscow)
Boytsov S. A. (Moscow)
Vasyuk Yu. A. (Moscow)
Vojevoda M. I. (Novosibirsk)
Galjovich A. S. (Kazan)
Karpov R. S. (Tomsk)
Karpov Yu. A. (Moscow)
Koziova N. A. (Perm)
Konradi A. O. (St-Petersburg)
Kryukov N. N. (Samara)

SENIOR EDITOR

EXECUTIVE SECRETARY

MANAGING EDITORS

ADVISORY BOARD

Abdullajev A. A. (Makhachkala)
Arutyunov G. P. (Moscow)
Gabinskiy Ja. L. (Ekaterinburg)
Gafarov V. V. (Novosibirsk)
Govorin A. V. (Chita)
Dzemeshevich S. L. (Moscow)
Dovgalevskiy P. Ja. (Moscow)
Dupljakov D. V. (Samara)
Iskenderov B. G. (Moscow)
Karaskov A. M. (Novosibirsk)
Kolpakov E. V. (Moscow)
Kontsevaya A. V. (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamjan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbajev (Kazakhstan)
Vladimir Gabinskiy (USA)
Richard Ceska (Czech Republic)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)

Editorial office:
115478, Moscow, a/ja 509
e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Shlyakhto E. V. (St-Petersburg)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)
Mareev V. Yu. (Moscow)
Nedoshivin A. O. (St-Petersburg)
Oganov R. G. (Moscow)
Revishvili A. Sh. (Moscow)
Skibitsky V. V. (Krasnodar)
Taratukhin E. O. (Moscow)
Chazova I. E. (Moscow)
Chumakova G. A. (Barnaul)
Shalnova S. A. (Moscow)
Jakushin S. S. (Ryazan)

Nekrasova L. I.

Taratukhin E. O.

Rodionova Yu. V.

Ryzhova E. V.

Lebedev D. S. (St-Petersburg)
Libis R. A. (Orenburg)
Nedogoda S. V. (Volgograd)
Nedbaikin A. M. (Brjansk)
Paleev F. N. (Moscow)
Pokrovskiy S. N. (Moscow)
Pershukov I. V. (Voronezh)
Protasov K. V. (Irkutsk)
Tyurina T. V. (Leningradskaya oblast)
Khludeeva E. A. (Vladivostok)
Shulman V. A. (Krasnoyarsk)
Schekotov V. V. (Perm)

Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)

Markku Nieminen (Finland)

Peter Nilsson (Sweden)

Gianfranco Parati (Italy)

Mihail Popovici (Moldova)

Adam Torbicki (Poland)

Jarle Vaage (Norway)

Margus Viigimaa (Estonia)

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

НОВОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Обзор зарубежных новостей клинической медицины

4

CLINICAL MEDICINE NEWS

Clinical medicine updates: a review of international news

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейского Общества Пульмонологов (ERS)

5

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)

Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015

2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension

Рабочая группа по ведению инфекционного эндокардита Европейского общества кардиологов (ESC)

65

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Рекомендации ESC по ведению больных с инфекционным эндокардитом 2015

2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis

Рабочая группа по диагностике и ведению заболеваний перикарда Европейского Общества кардиологов (ESC)
Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015

117

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)
2015 ESC guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases

С 2016г статьи в журнал принимаются через редакционную платформу: www.russjcardiol.elpub.ru

НОВЫЕ ПРАВИЛА ПУБЛИКАЦИИ АВТОРСКИХ МАТЕРИАЛОВ (2016):
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/about/submissions#authorGuidelines>

ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ НОВОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

В рамках исследования DAPT (двойная антитромбоцитарная терапия) проведён анализ по показателю сахарного диабета. После стентирования получавшие тиаенопиридины и аспирин пациенты, у которых за год не случилось ишемических событий и кровотечений, были рандомизированы в группу продолжения двойной терапии или группу аспирин плюс плацебо. Всего участвовало 11648 пациентов. Показано, что при наличии диабета достоверно выше все показатели конечных точек, включая смерть, инфаркт миокарда, инсульт. У больных диабетом частота тромбоза стента была 0,5% в группе продолжения двойной терапии, и 1,1% — в группе плацебо с аспирином. Риск кровотечений был одинаков. Авторы заключают, что при диабете двойная антитромбоцитарная терапия дольше 1 года уменьшает риски нежелательных событий.

(По данным: *Circulation*, 2016)

Приводятся данные исследования COGENT — продолжения DAPT, связанного с гастропротекцией при двойной антитромбоцитарной терапии. Включались пациенты перед чрескожным коронарным вмешательством по любому показанию, а также пациенты с острым коронарным синдромом с или без коронарного вмешательства. Всем пациентам назначался омега-3. Показано, что добавление этого препарата существенно снижает риск желудочно-кишечных кровотечений, безотносительно к режиму и вообще наличию двойной антитромбоцитарной терапии.

(По данным: *Am J Med*, 2016)

Авторы из Канады изучили применение тикагрелора в дополнение к аспирину у пациентов после операции аорто-коронарного шунтирования. Аспирин назначался спустя 12 часов, а второй препарат или плацебо — через 72 часа после операции. Число пациентов 70. Выявлено, что добавление тикагрелора снижает долю больных с окклюзией шунта: у 28% в группе двойной терапии и 48% ($p=0,044$) в группе только аспирина. Различия было достоверно при многофакторном анализе. Больших кровотечений (major) не было в обеих группах, малые (minor) кровотечения были чаще в группе двойной терапии (31,4% против 2,9%, $p=0,003$). Авторы обозначают необходимость более масштабных исследований этого вопроса.

(По данным: *Heart*, 2016)

Полномасштабное исследование факторов риска инфаркта миокарда проведено в Швеции. В него

вошли жители, которым в период с 1998 по 2010 гг. исполнялось 40 лет. Всего включены данные более 1 миллиона человек. За время наблюдения (в среднем 5,5 лет) инфаркт миокарда развился у 2877 (0,48%) мужчин и 932 (0,17%) женщин. Диагноз ишемической болезни сердца установлен у 4400 (0,74%) мужчин и 1756 (0,31%) женщин. Проживание в областях с высоким социально-экономическим статусом само по себе снижало риск развития инфаркта миокарда, в сравнении с областями низкого социально-экономического статуса: отношение рисков 0,72 для мужчин и 0,66 для женщин. Те же риски получены для ИБС в целом.

(По данным: *Heart*, 2016)

Авторы из Австралии Yang, et al. (2016) обратились к вопросу прогнозирования хронической сердечной недостаточности. Они включили лиц старше 65 лет без признаков сердечной недостаточности, но с наличием хотя бы одного фактора риска. Всем были выполнены стандартные исследования, включая шкалы, электрокардиографию, эхокардиографию, шестиминутный тест. Спустя 14 месяцев, при повторном исследовании, у 52 из 419 развилась сердечная недостаточность. Шкала ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) была лучше в прогнозировании этого состояния, чем Фремингемская (Framingham HF). При помощи данных шестиминутного теста (порог <501 м), данных эхокардиографии (масса левого желудочка, отношение E'/e' на митральном клапане, продольное напряжение) было возможно выделить группы низкого, среднего и высокого риска развития сердечной недостаточности.

(По данным: *Am J Cardiol*, 2016)

Авторы из Великобритании Zheng, et al. (2016) обратились к вопросу предоперационного назначения статинов для влияния на осложнения малоинвазивных вмешательств на сердце. Они включили 1922 пациента с синусовым ритмом, которым перед электрокардиографией назначался розувастатин 20 мг в день или плацебо. Показано, что после операции уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и С-реактивного белка был ниже в группе терапии. Однако частота развития фибрилляции предсердий не отличалась, как и площадь под кривой концентрации тропонина I. Анализ по отдельным характеристикам не смог выявить факторов дополнительной пользы от назначения статина. Не было также преимуществ по исходам. Более того, в группе розувастатина на 5,4% чаще развивалось острое поражение почек.

(По данным: *N Engl J Med*, 2016)

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/ERS ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2015

Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейского Общества Пульмонологов (ERS)

При участии: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Авторы/члены рабочей группы: Nazzareno Galiè* (Председатель ЕОК) (Италия), Marc Humbert^a (Председатель ЕОП) (Франция), Jean-Luc Vachieri^c (Бельгия), Simon Gibbs (Великобритания), Irene Lang (Австрия), Adam Torbicki (Польша), Gérald Simonneau^a (Франция), Andrew Peacock^a (Великобритания), Anton Vonk Noordegraaf^d (Нидерланды), Maurice Beghetti^b (Швейцария), Ardeschir Ghofrani^a (Германия), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmann^b (Германия), Walter Klepetko^c (Австрия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Marco Matucci^d (Италия), Theresa McDonagh (Великобритания), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatori^e (Италия) и Marius Hoyer^a (Германия).

Рецензенты: Victor Aboyans (координатор) (Франция), Antonio Vaz Carneiro (координатор) (Португалия), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Yannick Allanore^d (Франция), Riccardo Asteggiano (Италия), Luigi Paolo Badano (Италия), Joan Albert Barberà^a (Испания), Hélène Bouvaist (Франция), Héctor Bueno (Испания), Robert A. Byrne (Германия), Scipione Carerj (Италия), Graça Castro (Португалия), Çetin Erol (Турция), Volkmar Falk (Германия), Christian Funck-Brentano (Франция), Matthias Gorenflo^b (Германия), John Granton^c (Канада), Bernard Jung (Испания), David G. Kiely (Великобритания), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Barbro Kjellstrom (Швеция), Ulf Landmesser (Швейцария), John Lekakis (Греция), Christos Lionis (Греция), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Stylianos E. Orfanos^d (Греция), Myung H. Park^c (США), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Marie-Pierre Revel^e (Франция), David Rigau^a (ERS методист) (Швейцария), Stephan Rosenkranz (Германия), Heinz Völler (Германия) и Jose Luis Zamorano (Испания).

Формы раскрытия конфликтов интереса всех экспертов данных рекомендаций доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Адреса для переписки: Nazzareno Galiè, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine—DIMES, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy, Tel: +39051349858, Fax: +39051344859, Email: nazzareno.galie@unibo.it
Marc Humbert, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France, Tel: +33 145217972, Fax: +33 145217971, Email: marc.humbert@aphp.fr

Члены комитета ЕОК по практическим рекомендациям и рецензенты от национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

^aпредставляет European Respiratory Society, ^bпредставляет Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, ^cпредставляет International Society for Heart and Lung Transplantation, ^dпредставляет European League Against Rheumatism, ^eпредставляет European Society of Radiology.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по чрескожным вмешательствам (European Association of Percutaneous Interventions; EAPCI), Европейская Ассоциация по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association; EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Врожденные пороки сердца у взрослых, Легочное кровообращение и правожелудочковая функция, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским Обществом Пульмонологов (European Respiratory Society, ERS), опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допуска-

ется коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC/ERS отражают взгляды ESC/ERS и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), Европейское Общество Пульмонологов (European Respiratory Society, ERS) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2016, 5 (133): 5–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64>

Ключевые слова: рекомендации, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, аналоги простагличина, заболевания легких, заболевания левых камер сердца.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317; European Respiratory Journal (2016) 47, 1183/13993003.01032-2015).

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Гончаровой Н. С., с.н.с. НИЛ Кардиомиопатии, НИО Некоронарных заболеваний сердца, ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Научное редактирование перевода выполнено: Моисеевой О. М., д.м.н.,
зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ Северо-Западный

Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия.

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)

Russ J Cardiol 2016, 5 (133): 5–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64>

heart disease, connective tissue disease, heart failure, respiratory, failure,
endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors,
prostacyclin analogues, lung disease, left heart disease.

Key words: guidelines, pulmonary hypertension, pulmonary arterial
hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, congenital

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	8
1. Преамбула.....	9
2. Введение.....	10
3. Определения и классификации	10
3.1. Определения.....	10
3.2. Классификации.....	11
4. Эпидемиология и генетика ЛГ	13
4.1. Эпидемиология и факторы риска	13
4.2. Генетика.....	14
5. Диагностика ЛГ	15
5.1. Диагностика	15
5.1.1. Клиническая картина	16
5.1.2. Электрокардиография	16
5.1.3. Рентгенография грудной клетки	16
5.1.4. Исследование функции легких и газов артериальной крови	17
5.1.5. Эхокардиография.....	17
5.1.6. Вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких.....	19
5.1.7. КТ высокого разрешения, КТ с контрастным усилением и ангиопульмонография	19
5.1.8. Магнитно-резонансная томография сердца	20
5.1.9. Лабораторная диагностика и иммунология	20
5.1.10. Ультразвуковое исследование брюшной полости	20
5.1.11. Катетеризация правых камер сердца и вазореактивный тест	20
5.1.12. Генетическое обследование	22
5.2. Диагностический алгоритм	23
6. Легочная артериальная гипертензия (группа 1)	24
6.1. Клиническая характеристика	24
6.2. Оценка тяжести заболевания	24
6.2.1. Клинические признаки, параметры визуализирующих методик и показатели гемодинамики	24
6.2.2. Физическая работоспособность	25
6.2.3. Биохимические маркеры.....	26
6.2.4. Всесторонняя оценка прогноза и факторов риска.....	26
6.2.5. Определение статуса состояния пациента.....	27
6.2.6. Цели лечения и стратегия наблюдения	28
6.3. Лечение.....	29
6.3.1. Общие рекомендации	29
6.3.1.1. Физическая активность и реабилитация	29
6.3.1.2. Беременность, контрацепция и гормонозаместительная терапия в постменопаузальном периоде	30
6.3.1.3. Плановые оперативные вмешательства	30
6.3.1.4. Профилактика инфекций	30
6.3.1.5. Психосоциальная поддержка.....	30
6.3.1.6. Приверженность терапии	31
6.3.1.7. Путешествия	31
6.3.1.8. Генетическое консультирование	31

6.3.2. Поддерживающая терапия	31
6.3.2.1. Пероральные антикоагулянты	31
6.3.2.2. Диуретики	32
6.3.2.3. Кислородотерапия.....	32
6.3.2.4. Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты	32
6.3.2.5. Анемия и железодефицитное состояние	32
6.3.3. Специфическая медикаментозная терапия.....	32
6.3.3.1. Блокаторы кальциевых каналов	32
6.3.3.2. Антагонисты рецепторов эндотелина	33
6.3.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы	34
6.3.3.4. Аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина	34
6.3.3.5. Экспериментальные препараты и стратегии	37
6.3.4. Комбинированная терапия	37
6.3.5. Лекарственные взаимодействия	39
6.3.6. Баллонная предсердная септотомия	39
6.3.7. Декомпенсированная правожелудочковая СН	39
6.3.7.1. Лечение в отделении интенсивной терапии	39
6.3.7.2. Поддержка правого желудочка	41
6.3.8. Трансплантация	41
6.3.9. Алгоритм лечения	41
6.3.10. Диагностика и лечение осложнений ЛГ	43
6.3.10.1. Аритмии	43
6.3.10.2. Кровохарканье.....	43
6.3.10.3. Механические осложнения.....	43
6.3.11. Уход за пациентами в конце жизни и этические проблемы	44
7. Специфические подгруппы ЛГ/ЛАГ.....	44
7.1. ЛАГ у детей	44
7.1.1. Диагностика	44
7.1.2. Лечение	45
7.2. ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца во взрослом возрасте	46
7.2.1. Диагностика	46
7.2.2. Лечение	46
7.3. ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани	48
7.3.1. Диагностика	48
7.3.2. Лечение	49
7.4. ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией	49
7.4.1. Диагностика	50
7.4.2. Лечение	50
7.5. ЛАГ, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека	51
7.5.1. Диагностика	51
7.5.2. Лечение	51
7.6. ВОБЛ и легочный капиллярный гемангиоматоз	52
7.6.1. Диагностика	52
7.6.2. Лечение	53
8. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2)	53
8.1. Диагностика	54
8.2. Лечение.....	55
9. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии (группа 3)	56
9.1. Диагностика	56
9.2. Лечение.....	57
10. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (группа 4)	57
10.1. Диагностика	58
10.2. Лечение.....	60
10.2.1. Хирургическое лечение	60
10.2.2. Медикаментозное лечение	60
10.2.3. Интервенционное лечение	61
11. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами развития (группа 5)	61
12. Определение референтного центра по ведению пациентов с ЛГ	61
12.1. Условия и навыки, требуемые для референтного центра	62
13. Основные послания из рекомендаций что делать и чего не делать.....	63
14. Электронное приложение	63
15. Приложение	63

Сокращения и условные обозначения

Общества и ассоциации

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ЕОК — Европейское общество кардиологов
ЕОП — Европейское общество пульмонологов
ЕМА — Европейское медицинское агентство
ЕАСVI — Европейская ассоциация визуализации сердечно-сосудистой системы
КПР — Комитет по Практическим Рекомендациям

Сокращения

АЛАГ — ассоциированная легочная артериальная гипертензия
АЛТ — аланин-аминотрансфераза
АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
АСТ — аспартат-аминотрансфераза
БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии
БКК — блокатор кальциевых каналов
БПС — баллонная предсердная септотомия
в/в — внутривенный
ВАРВТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких
ВПС — врожденный порок сердца
ВРТ — вазореактивный тест
ДГД — диастолический градиент давления
ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА — давление в легочной артерии
ДПП — давление в правом предсердии
ДСЛ — диффузионная способность легких (для монооксида углерода)
ДТ6МХ/Т6МХ — дистанция в тесте шестиминутной ходьбы/тест шестиминутной ходьбы
ед. Вуд — единицы Вуд
ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИЛФ — идиопатический легочный фиброз
иПКЛГ — изолированная посткапиллярная легочная гипертензия
ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа
ИФЛ — исследование функции легких
КПКС — катетеризация правых камер сердца
КПТ — кардиопульмональный тест
КТ — компьютерная томография
КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
ЛА — легочная артерия, легочные артерии
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
ЛГ — легочная гипертензия
ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый
ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛЛАГ — лекарственно индуцированная легочная артериальная гипертензия
ЛП — левое предсердие/левопредсердный
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
МНО — международное нормализованное отношение
МР — магнитный резонанс
МРТс — магнитно-резонансная томография сердца
НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия
НПВ — нижняя полая вена
ОА — оксид азота
ОИТ — отделение интенсивной терапии

ОР — относительный риск (RR — (англ.) relative risk)
ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый
ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных
ПЛКС — патология левых камер сердца
ПП — правое предсердие
ППЛГ — порто-пульмональная легочная гипертензия
рГЦ — растворимая гуанилатциклаза
РКИ — рандомизированное клиническое исследование
СВ — сердечный выброс
сДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани
СИ — сердечный индекс
СКА — серповидноклеточная анемия
СН — сердечная недостаточность
СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
срДЛА — среднее давление в легочной артерии
СС — системная склеродермия
ССС — системное сосудистое сопротивление
СТР — скорость трикуспидальной регургитации
ТПГД — транспульмональный градиент давления
т.р.д. — три раза в день
ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
ФК — функциональный класс
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
цГМФ — циклический гуанозин монофосфат
ЭКГ — электрокардиограмма
ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии
ЭхоКГ — эхокардиография
BMP2 — bone morphogenetic protein receptor 2, рецептор 2 типа костного морфогенного протеина
BNP — brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид
BREATHE — Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy, клиническое рандомизированное исследование блокатора эндотелиновых рецепторов бозентана
CAV1 — кавеолин-1
EIF2AK4 — эукариотический иницирующий трансляцию фактор 2 альфа киназы 4
FDA US — Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида B-типа
NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
PaCO₂ — парциальное давление диоксида углерода в артериальной крови
PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
SvO₂ — сатурация кислородом смешанной венозной крови
TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана
TGF- β — трансформирующий фактор роста β
VE/VCO₂ — minute ventilation — carbon dioxide production relationship, соотношение минутной вентиляции-образования диоксида углерода вентиляция/перфузия

1. Преамбула

В рекомендациях собраны и проанализированы все доступные сведения по каждому вопросу на момент написания для помощи медицинским работниками в выборе наилучшей индивидуальной стратегии ведения пациента с определенным состоянием, с учетом влияния на исход, а также соотношение риска-пользы диагностических и лечебных процедур. Рекомендации должны помочь врачам принимать решения в ежедневной практике. Однако окончательное решение касательно ведения конкретного пациента должно быть сделано специалистом (специалистами) при участии пациента и, заботящихся о нем, людей. За последние несколько лет опубликовано много рекомендаций, разработанных Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским обществом пульмонологов (ЕОП), а также другими обществами и организациями. Учитывая практическую направленность, при создании рекомендаций были установлены качественные критерии, чтобы все решения были более прозрачными для пользователя. Рекомендации по разработке и внедрению рекомендаций ЕОК можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК регулярно обновляются и представляют официальную позицию на заданную тему.

Члены рабочей группы были выбраны ЕОК и ЕОП, и представляют профессионалов, работающих с пациентами с данным заболеванием. Избранные эксперты выполнили всесторонний обзор опубликованных данных о ведении (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) данного заболевания согласно условиям Комитета

по Практическим Рекомендациям (КПР) ЕОК и одобрению ЕОП. Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая соотношение риска и пользы. При наличии сведений были включены оценки ожидаемых исходов здоровья населения для более крупной популяции. Уровень доказательств и сила рекомендации конкретных вариантов тактики ведения были взвешены и классифицированы в соответствии с предопределенными схемами, как описано в таблицах 1 и 2.

Эксперты в области разработки рекомендаций и обзоров создали формы декларации интересов для всех взаимоотношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликтов интересов. Эти формы были собраны в одном файле и могут быть найдены на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях интересов, которые возникают в период написания, необходимо уведомить ЕОК и ЕОП и обновить их. Вся финансовая поддержка рабочей группы осуществлена ЕОК и ЕОП без участия представителей индустрии здравоохранения.

КПР ЕОК наблюдает и координирует подготовку рекомендаций с помощью рабочих групп и экспертов. Комитет так же отвечает за процесс внедрения рекомендаций. Рекомендации ЕОК тщательно изучают КПР и внешние эксперты, и в данном случае, эксперты, делегированные ЕОП. После соответствующей проверки рекомендации должны быть одобрены всеми участниками рабочей группы. Окончательный документ одобрен КПР и ЕОП к публикации в *European Heart Journal* и *European Respiratory Journal*. Рекомендации были разработаны после тщательного изучения научных и медицинских данных

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

и доказательств, доступных на момент создания рекомендаций.

Задача разработки Рекомендаций ЕОК/ЕОП охватывает не только интеграцию самых последних исследований, но и создание образовательных программ и программ внедрения рекомендаций. С целью широкого внедрения рекомендаций были выпущены “карманные” версии рекомендаций, основные слайды, брошюры с важнейшими тезисами, сводные карты для неспециалистов и электронная версия для цифровых приложений (смартфонов, и т.д.). Эти версии сокращены и поэтому при необходимости всегда можно обратиться к полнотекстовому варианту, который находится в свободном доступе на сайте ЕОК. Национальным обществам ЕОК рекомендуется одобрить, перевести и реализовать все рекомендации ЕОК. Осуществление программ необходимо, так как было показано, что на исход заболевания может позитивно влиять использование клинических рекомендаций.

Обзоры и регистры необходимы для оценки соответствия ежедневной практики в реальных условиях и рекомендаций, что позволяет замкнуть круг между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, распространением и внедрением их в клиническую практику.

Специалистам в области здравоохранения предлагается принять рекомендации ЕОК/ЕОП при выборе клинического решения, как в определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, рекомендации ЕОК/ЕОП не отменяют личную ответственность медицинских работников в принятии должных и правильных решений в отношении состояния здоровья каждого пациента и консультирования пациента и заботящихся о нем, когда это положено и/или необходимо. В ответственность работника здравоохранения так же входит верификация правил и норм в отношении назначаемых лекарственных средств и устройств.

2. Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — это патофизиологическое состояние, которое может включать разнообразные клинические состояния и осложнять течение большинства сердечнососудистых заболеваний и патологии легких. Состав рабочих групп отражает междисциплинарную природу ЛГ, и включает, в том числе, членов различных медицинских обществ, ассоциаций и рабочих групп. Настоящий документ следует за двумя предшествующими Рекомендациями ЕОК и ЕОП, опубликованными в 2004 и 2009 гг, и концентрирует внимание на клиническом ведении ЛГ. Систематический обзор литературы был выполнен с помощью MEDLINE® для поиска новых исследований, посвященных ЛГ, и опубликованных

начиная с 2009 г. Участники рабочей группы выбрали исследования, основанные на значимости и правомерности. По сравнению с рекомендациями ЕОК и ЕОП 2009 внесены следующие основные изменения:

- Структура содержания была упрощена: три первоначальные основные главы, включая классификации, основные направления и дифференциальный диагноз, две главы легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и одна глава для каждой нозологии, ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (ЛКС), патологии легких и/или гипоксии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и ЛГ с неясными и/или множественными механизмами.

- Были приняты новые формулировки и параметры гемодинамического определения посткапиллярной ЛГ. Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) было включено в гемодинамическое определение ЛАГ.

- Была опубликована обновленная клиническая классификация для взрослых и детей.

- Были отмечены новые достижения в патологии, патофизиологии, генетике, эпидемиологии и определении факторов риска.

- Обновленный алгоритм диагностики был представлен в качестве отдельной главы и новые стратегии скрининга предложены в электронном приложении.

- Было подчеркнуто значение экспертных референтных центров в ведении пациентов с ЛГ, их участия в диагностических и лечебных алгоритмах.

- Представлены новые разработки оценки тяжести ЛАГ, лечению и целям терапии, включая комбинированную терапию и два новых одобренных препарата. Соответственно был дополнен алгоритм лечения.

- Были обновлены главы, посвященные ЛГ вследствие ИЛФ и заболеваний легких. Термин “диспропорциональная ЛГ” был оставлен для обоих заболеваний.

- В главе ХТЭЛГ представлены новые алгоритмы диагностики и лечения, включая общие показания к оперативному лечению и катетерной баллонной ангиопластики легочной артерии (КБАПЛА), и недавно одобренный препарат.

- Была добавлена короткая глава, посвященная ЛГ вследствие неясных и/или множественных механизмов.

3. Определения и классификации

3.1. Определения

ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт.ст. в покое по данным катетеризации правых камер сердца (КПКС) [1]. В доступных исследованиях было показано, что нормальное срДЛА в покое равно 14 ± 3 мм

рт.ст. с верхней границей нормы около 20 мм рт.ст. [1, 2]. Клиническое значение срДЛА от 21 до 24 мм рт.ст. не ясно. Пациенты, имеющие давление в легочной артерии (ДЛА) в этом диапазоне должны тщательно наблюдаться при наличии риска развития ЛАГ (т.е. пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) или члены семьи пациентов с наследственной ЛАГ (НЛАГ)) [1].

В связи с отсутствием достоверных данных о прогностическом значении срДЛА и ЛСС на фоне физической нагрузки, нозология “ЛГ при физической нагрузке” не может быть определена и не должна использоваться [1]. В недавнем ретроспективном исследовании было предложено определение ЛГ на фоне физической нагрузки с комбинацией данных о срЛАГ и ЛСС, но эти сведения не были подтверждены проспективным наблюдением исходов [3].

Термин ЛАГ описывает группу пациентов с ЛГ, которые по гемодинамическим характеристикам имеют прекапиллярную ЛГ, определяемую наличием давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС >3 единиц Вуд (ед. Вуд) при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, ХТЭЛГ или других редких заболеваний [1].

Согласно различным комбинациям ДЛА, ДЗЛА, сердечного выброса (СВ), диастолического градиента давления (ДГД) и ЛСС, оцененных в стабильном клиническом состоянии пациента, разные гемодинамические определения ЛГ представлены в таблице 3 вместе с соответствующей клинической классификацией (табл. 4) [1, 4]. Причины обновления определений посткапиллярной ЛГ даны в специальном Разделе 8.0.

3.2. Классификации

Цель клинической классификации систематизировать разнообразные клинические состояния в пять групп, основываясь на их схожей клинической картине, патоморфологией, гемодинамическими характеристиками и стратегиями лечения [5]. Клиническая классификация может быть усовершенствована при появлении новых данных или когда рассматриваются новые клинические нозологии. Полная версия клинической классификации представлена в таблице 4 [6]. Сокращенный вариант классификации можно найти в электронном приложении (Web табл. I).

Новые данные таковы:

- Новые состояния, которые часто встречаются у детей, были включены в различные клинические группы для создания полной классификации, приемлемой как для взрослых, так и для детей.
- Генетические мутации, выявленные за последние несколько лет, были включены в подгруппу НЛАГ, клинической группы 1 (ЛАГ). Новые мутации являются более редкими по сравнению с традиционно принятой мутацией рецептора 2 типа костного мозгового протеина (BMPR2) (табл. 4).
- Прекапиллярная ЛГ, ассоциированная с хронической гемолитической анемией значительно отличается от других форм ЛАГ патоморфологическими изменениями (отсутствие плексиформных изменений), гемодинамическими характеристиками (низкое ЛСС и высокий СВ) и ответом на ЛАГ-специфическую терапию (отсутствие эффекта).

Поэтому эти клинические состояния были перенесены из группы 1 (ЛАГ) в группу 5 (неясные и/или множественные механизмы).

Таблица 3

Гемодинамические определения ЛГ^a

Определение	Характеристики ^a	Клиническая группа (группы) ^b
ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА >15 мм рт.ст.	2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДПГ <7 мм рт.ст. и/или ЛСС ≤ 3 ед. Вуд ^c	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДПГ >7 мм рт.ст. и/или ЛСС >3 ед. Вуд ^c	

Примечание: ^a — все показатели измерены в состоянии покоя (см. также Раздел 8.0), ^b — согласно данным таблицы 4, ^c — единицы Вуд в соответствии с $\text{дин} \cdot \text{сек} \cdot \text{см}^{-5}$.

Сокращения: МОК — минутный объем кровообращения, ДПГ — диастолический пульмональный градиент (диастолическое ДЛА-среднее ДЗЛА), среднее ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуд — единиц Вуд.

Таблица 4
Полная клиническая классификация ЛГ
(обновлена из Simonneau с соавт. [5])

1. Легочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая
1.2 Наследственная
1.2.1 Мутация BMPR2
1.2.2 Другие мутации
1.3 Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4 Ассоциированная с:
1.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани
1.4.2 ВИЧ-инфекцией
1.4.3 Портальной гипертензией
1.4.4 Врожденными пороками сердца (табл. 6)
1.4.5 Шистосомозом
1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1 Идиопатическая
1'.2 Наследственная
1'.2.1 EIF2AK4 мутация
1'.2.2 Другие мутации
1'.3 Индуцированная приемом лекарств, токсинов и радиацией
1'.4 Ассоциированная с:
1'.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани
1'.4.2 ВИЧ-инфекцией
1''. Персистирующая ЛГ новорожденных
2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца
2.1 Систолическая дисфункция ЛЖ
2.2 Диастолическая дисфункция ЛЖ
2.3 Клапанные пороки
2.4 Врожденная/приобретенная обструкция входного/выходного тракта ЛЖ и врожденные кардиомиопатии
2.5 Врожденные/приобретенные стенозы легочных вен
3. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии
3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2 Интерстициальная болезнь легких
3.3 Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами
3.4 Нарушения дыхания во время сна
3.5 Альвеолярная гиповентиляция
3.6 Хроническое пребывание в условиях высокогорья
3.7 Пороки развития легких (Web табл. III)
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии
4.1 Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2 Другие виды обструкции легочной артерии:
4.2.1 Ангиосаркома
4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3 Артериит
4.2.4 Врожденные стенозы легочных артерий
4.2.5 Паразиты (гидатидиоз)
5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
5.1 Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
5.3 Метаболические заболевания: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
5.4 Другие: опухолевая тромбоэмболическая микроангиопатия легких, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность (с/без диализа), сегментарная легочная гипертензия

Сокращения: BMPR2 — рецептор 2 типа костного морфогенного протеина, EIF2AK4 — эукариотический иницирующий трансляцию фактор 2 альфа киназы 4, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек.

• Группа 1' (веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) и/или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)) была расширена и в нее вошли идиопатическая, наследственная, ассоциированная с приемом лекарств, токсинов и радиацией.

• Персистирующая ЛГ новорожденных (ПЛГН) включает гетерогенную группу состояний, отличающихся от классической ЛАГ. В результате, ПЛГН была классифицирована в группу 1'' [7-9].

• Патология сердца детского возраста, такая как врожденная или приобретенная обструкция входного и выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) и врожденные кардиомиопатии были включены в группу 2 (ЛГ вследствие ПЛКС).

• Никаких изменений не было сделано в группе 3 (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии).

• Группа 4 была переименована в "ХТЭЛГ и другая обструкция легочной артерии (ЛА)". Она включает ХТЭЛГ, ангиосаркому ЛА, другие внутрисосудистые опухоли, артерииты, врожденные стенозы ЛА и паразитарное поражение (табл. 4).

• Сегментарная ЛГ наблюдается в отдельном участке легкого, который кровоснабжается через аортолегочные коллатерали при врожденных пороках сердца, таких как атрезия легочной артерии или трикуспидального клапана. Это очень необычное гемодинамическое состояние было включено в группу 5 (неясные и/или множественные механизмы).

• Некоторая информация о патоморфологии и патофизиологии клинических групп описана в электронном приложении.

Важные патофизиологические и клинические определения отмечены в таблице 5. Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС) представлена в таблице 6.

Анатомическая и патофизиологическая классификация врожденных пороков с системно-легочным

Таблица 5

Важные патофизиологические и клинические определения

1. ЛГ является гемодинамическим и патофизиологическим состоянием, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. в покое, которое было измерено с помощью катетеризации правых камер сердца (табл. 3). ЛГ можно диагностировать при многих клинических состояниях (табл. 4).

2. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, группа I) является клиническим состоянием, характеризующимся наличием прекапиллярной ЛГ (табл. 3) и легочным сосудистым сопротивлением >3 ед. Вуд, при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие патологии легких, хронической тромбоэмболической ЛГ или других редких заболеваний (табл. 4). ЛАГ включает различные формы, которые имеют сходную клиническую картину и практически идентичные патологические изменения микроциркуляторного русла легких (табл. 4).

3. Достаточных данных в пользу определения "ЛГ физического усилия" нет.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

шунтированием крови, ассоциированных с ЛАГ, описана в Web таблице II. Перечень пороков развития легких, ассоциированных с ЛГ, представлен в Web таблице III.

4. Эпидемиология и генетика ЛГ

4.1. Эпидемиология и факторы риска

Данные о распространенности ЛГ в мире остаются скромными. В Великобритании распространенность ЛГ составляет 97 случаев на миллион населения с соотношением женщин к мужчинам равным 1:8. В США стандартизированная по возрасту смертность колеблется между 4,5 и 12,3 на 100000 населения. Сравнительные эпидемиологические данные о распространенности различных групп ЛГ не везде доступны, но очевидно, что ЗЛКС (группа 2) являются наиболее частой причиной ЛГ, хотя тяжелая ЛГ сравнительно редко встречается при этой патологии. Пациенты 2 и 3 группы ЛГ составляют наибольшую часть пациентов с ЛГ в клинической практике. Однако крайне мало информации о демографии и течении заболевания этой части популяции больных с ЛГ, что дает основание предполагать о вероятной пользе использования регистров в качестве методологического подхода изучения проблемы. ЛАГ, ассоциированная с шистосомозом и ЛГ, вызванная пребыванием в высокогорье, по-прежнему остаются серьезными проблемами для всего человечества.

- Группа 1 (ЛАГ): эпидемиология ЛАГ была описана в нескольких регистрах [10-12]. Самая низкая оценка распространенности ЛАГ и идиопатический ЛАГ (ИЛАГ) составляет 15 случаев и 5,9 случаев на миллион взрослого населения, соответственно, тогда как наиболее низкая заболеваемость ЛАГ составляет 2,4 случая на миллион взрослого населения в год. В Европе заболеваемость и распространенность ЛАГ находится в пределах 15-60 пациентов на миллион населения и 5-10 пациентов на миллион в год, соответственно [11]. По данным регистров около половины пациентов с ЛАГ имеют идиопатическую, наследственную ЛАГ или ЛАГ, индуцированную лекарствами. В подгруппе ЛАГ, ассоциированной с различными состояниями (АЛАГ), лидирующей причиной являются СЗСТ, преимущественно системная склеродермия (СС) [10].

ЛАГ может возникать в разных ситуациях в зависимости от наличия ассоциированных клинических состояний [13]. ИЛАГ относится к спорадическим заболеваниям, без какой-либо семейной истории ЛАГ или наличия факторов риска в анамнезе. Тогда как в первом регистре Национального Института Здоровья США, проведенном в 1981г, средний возраст пациентов с ИЛАГ был 36 лет, то согласно результатам современных регистров, ЛАГ чаще диагностируют у пожилых пациентов, что привело к увеличению среднего возраста до 50-65 лет. Более того,

преобладание женщин варьирует среди регистров и может не регистрироваться среди пожилых пациентов, кроме того, со временем улучшилась выживаемость больных.

Были определены и охарактеризованы ряд факторов риска развития ЛАГ, как и любой фактор или состояние, которые, играют предрасполагающую или усиливающую роль в развитии заболевания. Факторы риска были классифицированы на определенные, вероятные и возможные, основываясь на силе связи с ЛГ и их возможной причинной роли [13]. *Определенная* связь признается в случае любой эпидемии, как это произошло с анорексигенами, или, если большие, многоцентровые эпидемиологические исследования демонстрируют связь между клиническим состоянием или препаратом и ЛАГ. *Вероятной* связь признают, если одноцентровое случай-контроль исследование или несколько клинических случаев демонстрируют ассоциацию или если клиническое и гемодинамическое восстановление происходит после прекращения контакта с фактором риска, как, например, произошло в случае с дазатиниб-индуцированной ЛАГ. *Возможная* связь может быть заподоз-

Таблица 6

Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (обновлена из Simonneau с соавт. [5])

1. Синдром Эйзенменгера

Включает все крупные внутри- и внесердечные шунты, с исходным системно-легочным направлением тока крови, в дальнейшем с прогрессирующим повышением ЛСС и реверсией (легочно-системный) или двунаправленным шунтированием крови; цианоз, вторичный эритроцитоз и обычно присутствует полиорганные нарушения.

2. ЛАГ, ассоциированная преимущественно с системно-легочными шунтами

- Корректируемые^a
- Некорректируемые

Включает средние и крупные дефекты; ЛСС слегка или умеренно повышено; превалирует системно-легочное направление шунта; цианоз в покое не характерен.

3. ЛАГ при мелких/случайных дефектах^b

Выраженное повышение ЛСС при наличии мелких врожденных пороков (обычно эффективный диаметр по данным эхокардиографии дефекта межжелудочковой перегородки <1 см и дефекта межпредсердной перегородки <2 см), которые сами по себе не являются причиной повышенного ЛСС; клиническая картина очень схожа с идиопатической ЛАГ. Закрытие дефектов противопоказано.

4. ЛАГ после коррекции пороков

Врожденный порок сердца коррегирован, но сохраняется ЛАГ сразу же после вмешательства или рецидивирует через месяцы или годы после коррекции при отсутствии значительных послеоперационных гемодинамических нарушений.

Примечание: ^a — хирургическая или чрескожное чрессосудистое вмешательство, ^b — размер применим ко взрослым больным. Однако даже у взрослых пациентов измерение диаметра может быть не достаточным для определения гемодинамического соответствия дефекта и градиента давления, следует брать во внимание размер шунта и направление, и соотношение легочного к системному кровотоку (Web табл. II).

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

рена, например, для препаратов с механизмом действия сходным с препаратами из определенной или вероятной категории, но которые еще не были изучены, например, препараты, используемые для лечения синдрома дефицита внимания. Факторы риска с определенной клинической связью перечислены среди АЛАГ в таблице 4 и уровни риска для различных препаратов и токсинов приведены в таблице 7 [6, 14–16].

- Группа 2 (ЛГ вследствие ЗЛКС): распространенность ЛГ среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) увеличивается с увеличением функционального класса (ФК). Около 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и до 70% пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) могут иметь ЛГ. При клапанной патологии левых камер сердца распространенность ЛГ растет с тяжестью порока и симптоматики. Практически у всех пациентов с тяжелым симптомным пороком митрального клапана может быть обнаружена ЛГ и в 65% случаев у пациентов с симптомным аортальным стенозом [17–19].

- Группа 3 (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии): ЛГ легкой степени достаточно распространена при тяжелом интерстициальном поражении легких и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [20], тогда как выраженная ЛГ нехарактерна [21]. Тяжелая ЛГ с большой распространенностью может наблюдаться при комбинированном синдроме эмфиземы и фиброза легких [22].

- Группа 4 (ХТЭЛГ и другая обструкция ЛА): в Испанском Регистре ЛГ распространенность и заболеваемость составили 3,2 случая на миллион

населения и 0,9 случая на миллион населения в год, соответственно [23]. Даже при распространенности ХТЭЛГ 3,8% среди выживших после острой ТЭЛА, истинная заболеваемость ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА низкая, и находится в пределах 0,5–2% [24]. По данным Международного Регистра ХТЭЛГ 74,8% пациентов имели в анамнезе острую ТЭЛА [25]. Ассоциированные состояния включали тромбофилические состояния у 31,9% пациентов (волчаночный антикоагулянт/антифосфолипидные антитела, дефицит протеинов S и C, резистентность к активированному протеину C, включая мутацию Лейдена фактора V, мутацию гена, кодирующего протромбин, дефицит антитромбина III и повышение концентрации фактора VIII) и спленэктомию у 3,4% больных.

4.2. Генетика

- Группа 1 (ЛАГ): гетерозиготные мутации *BMPR2* составляют примерно 75% случаев семейной ЛАГ и по всей видимости, до 25% спорадических случаев ЛАГ [26]. *BMPR2* кодирует второй тип рецепторов для костных морфогенных протеинов, которые участвуют в контроле пролиферации клеток сосудов. Мутации генов, кодирующих активин рецептороподобная киназа-1 и эндоглин, были идентифицированы у пациентов с ЛАГ с индивидуальной или семейной историей наследственной геморрагической телеангиоэктазии, так же как мутации *BMPR1B* и *SMAD9*, которые поддерживают важное значение семейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в патогенезе ЛАГ [26]. Секвенирование всего экзона выявило редкие гетерозиготные мутации генов, кодирующих такие протеины, как кавеоллин 1 (*CAVI*) и подсемейство К элемент 3 калиевых каналов (*KCNK3*) [26, 27].

- Группа 2: наследственные ВОБЛ/ЛКГ были диагностированы в родственных семьях, что предполагает рецессивный тип передачи. В результате геномного секвенирования были выявлено наличие биаллельных мутаций в эукариотическом иницирующем трансляцию факторе 2-альфа-киназы 4 (EIF2AK4) во всех семейных случаях ВОБЛ/ЛКГ и у 25% пациентов со спорадическими гистологически подтвержденными ВОБЛ/ЛКГ [28]. EIF2AK4 кодирует серинтреонин-киназу, которая присутствует у всех эукариотов, которые могут индуцировать изменения генной экспрессии в ответ на аминокислотную депривацию.

- Группа 3 (ЛГ вследствие ЗЛКС): не было выявлено никаких специфических генетических взаимосвязей [18].

- Группа 4 (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии): полиморфизм генов может способствовать тяжести ЛГ у гипоксемичных пациентов с ХОБЛ [29].

Таблица 7

Обновленные степени риска
при применении лекарств и токсинов,
роль которых известна в развитии ЛАГ

Определенный	Вероятный	Возможный
• Аминорекс • Фенфлюрамин • Дексфенфлюрамин • Токсическое рапсовое масло • Бенфлюорекс • Селективный ингибитор обратного захвата серотонина^a	• Амфетамины • Дазатиниб • Л-триптофан • Метамфетамины	• Кокаин • Фенилпропаноламин • Зверобой • Амфетаминоподобные препараты • Интерферон α и β • Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие препараты (митомин С, циклофосфамид)^b

Примечание: ^a — повышенный риск персистирующей ЛГ новорожденных, рожденных у матерей, принимавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ^b — алкилирующие препараты являются возможными причинами веноокклюзионной болезни легких.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

• Группа 5 (ХТЭЛГ и другая обструкция ЛА): не было выявлено никаких специфических генетических взаимосвязей с развитием ХТЭЛГ.

• Группа 6 (ЛГ с неясными и/или множественными механизмами): гетерогенность данной группы не позволяет провести надлежащее описание разделов генетики, эпидемиологии и факторов риска в настоящих рекомендациях.

5. Диагностика ЛГ

5.1. Диагностика

Диагностика ЛГ складывается из клинического предположения на основании симптомов, физического осмотра и всестороннего обследования с подтверждением гемодинамических критериев ЛГ, описания этиологии, функциональной и гемодинамической тяжести состояния. Интерпретация

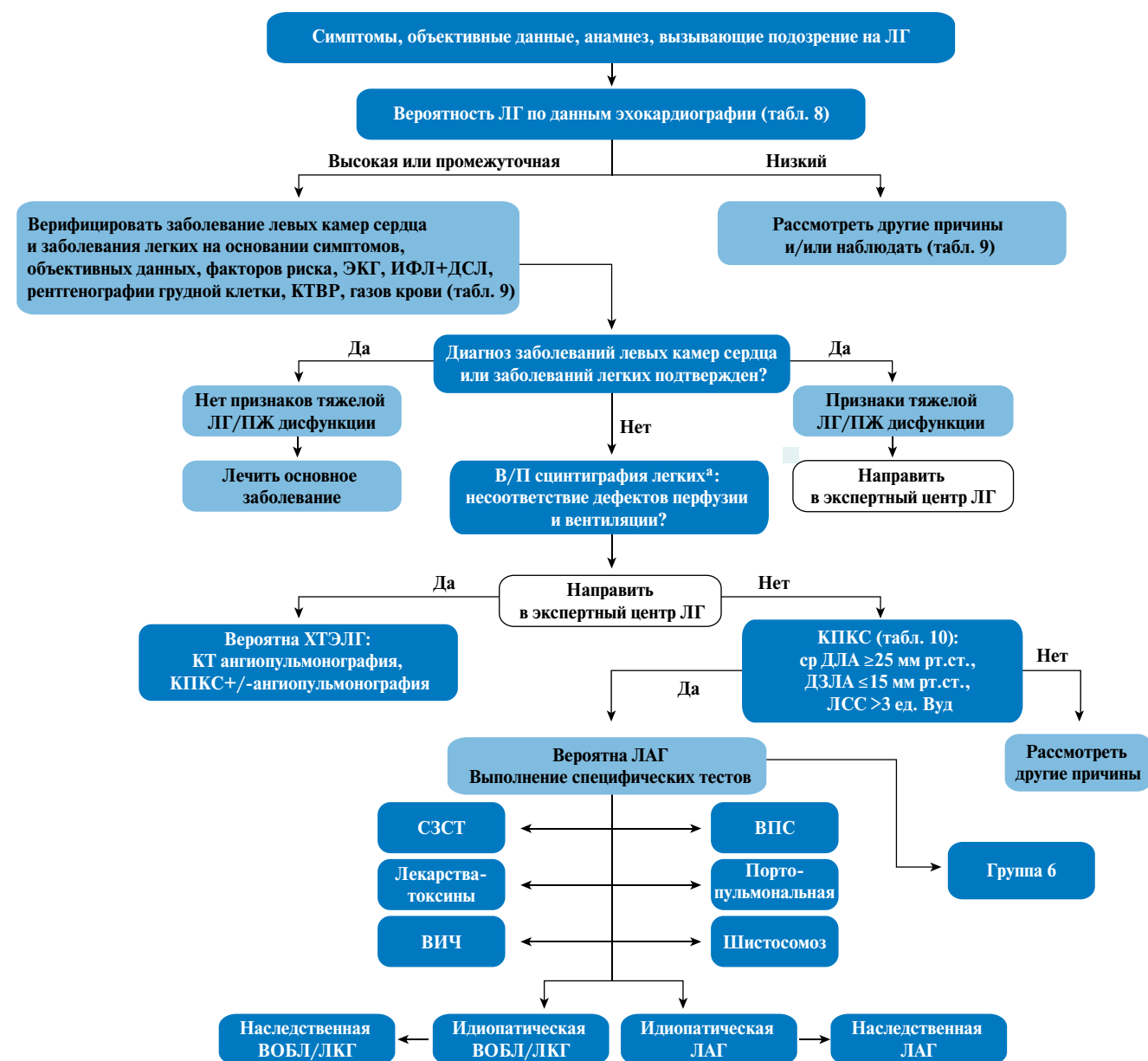


Рис. 1. Алгоритм диагностики.

Примечание: ^а — при выполнении единственного визуализирующего исследования КТ ангиопульмонографии можно не диагностировать ХТЭЛГ.

Сокращения: ВПС — врожденные пороки сердца, КТ — компьютерная томография, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ДСЛ — диффузионная способность легких для монооксида углерода, ЭКГ — электрокардиограмма, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КТВР — компьютерная томография высокого разрешения, ср ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ИФЛ — исследование функции легких, ЛГ — легочная гипертензия, ВОБЛ/ЛКГ — веноокклюзионная болезнь легких/легочный капиллярный гемангиоматоз, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, КПКС — катеризация правых камер сердца, ПЖ — правый желудочек, В/П — вентиляционно-перфузионный.

полученных результатов требует экспертных знаний в кардиологии, визуализирующих методиках, пульмонологии, и возможно наилучшим решением может быть обсуждение данных в условиях мультидисциплинарной команды. Такой подход особенно важен в идентификации пациентов, которые имеют более одной причины возникновения ЛГ. Основная причина ЛГ должна быть определена согласно клинической классификации, приведенной в таблице 4. Диагностический алгоритм представлен на рисунке 1.

5.1.1. Клиническая картина

Симптомы ЛГ неспецифичны и в основном обусловлены прогрессирующей дисфункцией правого желудочка (ПЖ). Начальные проявления обычно возникают при физической нагрузке. Они включают в себя одышку, усталость, слабость, ангинозный синдром и потерю сознания. Более редко пациенты описывают сухой кашель, тошноту и рвоту, спровоцированную физическим усилием. Появление симптоматики в покое отмечают только в тяжелых случаях. Увеличение живота и отек лодыжек развивается при прогрессировании ПЖ недостаточности. Клиническая картина может меняться в зависимости от патологии, вызвавшей ЛГ, или ассоциированного состояния, как и наличия другого сопутствующего заболевания.

У некоторых больных клинические проявления могут быть связаны с осложнениями ЛГ механического характера и аномальным распределением кровотока в малом круге кровообращения. Эти осложнения включают кровохарканье, которое обусловлено разрывом гипертрофированных бронхиальных артерий, а также симптомы, связанные с дилатацией ЛА, такие как охриплость голоса вследствие сдавления левого возвратного нерва гортани, хриплое дыхание, вызванное компрессией дыхательных путей, и ангинозный синдром из-за ишемии миокарда, обусловленной сдавлением левой коронарной артерии. Значительное расширение ЛА может привести к ее разрыву или диссекции, что сопровождается признаками тампонады сердца.

При физикальном осмотре признаки ЛГ включают подъем левой парастернальной границы сердца, усиление пульмонального компонента второго сердечного тона, третий тон ПЖ, пансистолический шум трикуспидальной регургитации и диастолический шум пульмональной регургитации. Повышенное венозное давление в яремных венах, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и холодные конечности наблюдаются у пациентов с запущенным заболеванием. Сухие и влажные хрипы при аускультации легких обычно отсутствуют.

Уже во время клинического обследования пациента можно предположить причину ЛГ. Телеангиоэк-

тазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия характерны для склеродермии, хрипы на вдохе могут указывать на интерстициальное заболевание легких, сосудистые звездочки по типу “паутинки”, тестикулярная атрофия и пальмарная эритема предполагают заболевание печени. При обнаружении такого симптома, как пальцы рук в форме “барабанных палочек” необходимо предполагать ВОБЛ, цианотический ВПС, интерстициальные заболевания легких или патологию печени.

5.1.2. Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) может предоставить дополнительную информацию о ЛГ, однако нормальный вид ЭКГ не исключает диагноз ЛГ. Измененный вид ЭКГ более характерен для тяжелой, нежели легкой ЛГ. ЭКГ изменения могут включать зубец Р в виде “Р-pulmonale”, отклонение электрической оси вправо, гипертрофию ПЖ, перегрузку ПЖ, блокаду правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала QTc. ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ имеют недостаточную чувствительность (55%) и специфичность (70%), чтобы быть использованными в качестве скрининговых, тогда как перегрузка ПЖ является более чувствительным признаком [30]. Расширение комплекса QRS и пролонгация QTc свидетельствует о тяжести заболевания [31, 32]. ЭКГ картина при ЛГ иногда требует проведения дифференциального диагноза с ишемией миокарда переднелатеральной области. В отличие от ЛГ ЭКГ изменения при ишемии более часто отмечаются в латеральных и нижних отведениях, а если присутствуют в передних грудных отведениях, то сопровождаются зубцом Q в отведениях V1-V3 и редко вызывают отклонение электрической оси сердца вправо.

Суправентрикулярные нарушения ритма могут возникать в далеко зашедших стадиях болезни, в особенности трепетание предсердий, но также фибрилляция предсердий, с общей заболеваемостью 25% пациентов через 5 лет от момента постановки диагноза [33]. Предсердные аритмии нарушают СВ и почти неизменно ведут к дальнейшему клиническому ухудшению. Желудочковые аритмии встречаются редко.

5.1.3. Рентгенография грудной клетки

На момент постановки диагноза у 90% пациентов с ИЛАГ рентгенограмма грудной клетки носит патологический характер [34]. Изменения у пациентов с ЛАГ включают дилатацию ствола ЛА, что контрастирует с обеднением периферического легочного рисунка. Расширение правого предсердия (ПП) и ПЖ можно увидеть в более тяжелых случаях. Рентгенография грудной клетки может помочь в дифференциальном диагнозе ЛГ, демонстрируя признаки, характерные для патологии легких (группа 3, табл. 4) или

застойных венозных изменений вследствие ЗЛКС (группа 2, табл. 4). Рентгенография грудной клетки может помочь различить венозную и артериальную ЛГ, показывая увеличенное и уменьшенное соотношение артерии: вены, соответственно [35].

В целом, тяжесть ЛГ у каждого отдельного пациента не коррелирует со степенью рентгенологических изменений. Также, как и в случае с ЭКГ, нормальная рентгенограмма грудной клетки не исключает ЛГ.

5.1.4. Исследование функции легких и газов артериальной крови

Исследование функции легких и газов артериальной крови оценивают значимость патологии воздухоносных путей или заболевания паренхимы легких. Пациенты с ЛАГ обычно имеют легкое или умеренное уменьшение легочных объемов, ассоциированное с тяжестью заболевания [36, 37]. У пациентов с ЛАГ диффузионная способность легких для монооксида углерода (ДСЛ) может быть в пределах нормы, однако у большинства больных она всё-таки снижена. Крайне низкий уровень ДСЛ, определенный как 45% от расчетного, ассоциирован с плохим прогнозом [36, 37]. Низкий уровень ДСЛ при ЛАГ требует выполнения дифференциальной диагностики с ВОБЛ, ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и паренхиматозным заболеванием легких. Обструктивные изменения являются нетипичными, но может встречаться обструкция периферических дыхательных путей. Вследствие альвеолярной гипервентиляции в покое парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) в покое остается в пределах нормы или чуть ниже, а парциальное давление диоксида углерода (PaCO_2) снижено [38].

ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется при наличии необратимой обструкции в сочетании с повышенными резидуальными объемами легких и сниженной ДСЛ [39]. Для газового состава артериальной крови у пациентов с ХОБЛ характерно снижение PaO_2 при нормальном или повышенном PaCO_2 [40]. Снижение легочных объемов в сочетании со снижением диффузионной способности для монооксида углерода может свидетельствовать об интерстициальном заболевании легких [39]. Тяжесть эмфиземы и интерстициального заболевания легких может быть оценена с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. Комбинация эмфиземы и фиброза легких могут давать псевдонормальную картину при спирометрии, хотя ДСЛ почти всегда снижена, что подчеркивает необходимость интерпретации функциональных тестов легких вместе с методами, визуализирующими легкие.

Распространенность ночной гипоксемии и сонного апноэ центрального генеза достаточно высока среди пациентов с ЛАГ (70-80%) [41, 42]. При подо-

зрении на синдром обструктивного сонного апноэ или гиповентиляции следует проводить ночную оксиметрию или полисомнографическое исследование.

5.1.5. Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ТЭхоКГ) используется для оценки изменений сердца при ЛГ и измерения ДЛА с помощью постоянно-волнового доплеровского картирования. При подозрении на ЛГ всегда следует проводить эхокардиографию (ЭхоКГ), которая может помочь сделать вывод о диагнозе ЛГ у пациента со множественными ЭхоКГ-измерениями, согласующимися с этим диагнозом. Для принятия решения о выборе лечения ЛГ не достаточно только ЭхоКГ, необходимо выполнение катетеризации сердца. Подробные рекомендации, описывающие исследование правых камер сердца с помощью ЭхоКГ, представлены в документах, созданных и одобренных EACVI, которая является зарегистрированным отделением ЕОК, и читателю рекомендуется обратиться к этим источникам для получения дальнейшей информации [43, 44].

Расчет систолического ДЛА (СДЛА) основывается на определении пиковой скорости трикуспидальной регургитации (СТР) и использования упрощенного уравнения Бернулли, а также оценки давления в ПП (ДПП). ДПП может быть рассчитано с помощью ЭхоКГ путем измерения диаметра нижней полой вены (НПВ) и его изменения в зависимости от фаз дыхания: диаметр НПВ $<2,1$ см и спадение на вдохе $>50\%$ свидетельствуют о нормальном ДПП равным 3 мм рт.ст. (в пределах 0-5 мм рт.ст.), тогда как диаметр НПВ $>2,1$ см и спадение на вдохе $<50\%$ или $<20\%$ при спокойном дыхании говорит о высоком ДПП равном 15 мм рт.ст. (в пределах 10-20 мм рт.ст.). В случае, когда диаметр НПВ и спадение при дыхании не соответствуют представленному примеру, может быть использовано промежуточное значение равное 8 мм рт.ст. (в пределах 5-10 мм рт.ст.). EACVI рекомендует такой подход, нежели использование фиксированных значений 5 или 10 мм рт.ст. для расчета СДЛА. Однако, учитывая неточности оценки ДПП и увеличение погрешностей измерения с помощью производных переменных, мы рекомендуем применять постоянно-волновое доплеровское картирование для измерения пиковой СТР (а не расчетное СДЛА) в качестве основного показателя для определения вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ.

При технической сложности картирования пиковой СТР (незначительная или легкой степени ТР) некоторые лаборатории используют контрастную ЭхоКГ (т.е. взболтанный физиологический раствор вводится внутривенно (в/в)), что может улучшить доплеровский сигнал и позволит измерить пиковую СТР. К сожалению, несмотря на тесную корреляцию между СТР и градиентом давления на трикуспидаль-

ном клапане, давление, определенное доплеровским методом, может быть неточным у некоторых больных. У пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией СТР может быть значительно недооценена и поэтому не может использоваться для исключения ЛГ. Так же бывают случаи завышенной оценки [44]. ЛГ нельзя достоверно диагностировать по определенному значению СТР. Поэтому расчет ДЛА только на основании доплеровской ТЭхоКГ не подходит для обследования легкой бессимптомной ЛГ. Следует всегда использовать и другие ЭхоКГ-параметры, которые могут вызвать или усилить подозрение ЛГ независимо от СТР.

ЭхоКГ-обследование должно установить уровень вероятности ЛГ. Эти Рекомендации ЕОК предлагают градацию вероятности ЛГ на основании СТР в покое и при наличии дополнительных, ранее определенных ЭхоКГ-параметров, предполагающих наличие ЛГ (табл. 8А). Вероятность ЛГ может быть оценена как высокая, промежуточная и низкая. При интерпретации в клиническом контексте результаты ЭхоКГ необходимы для решения вопроса о показаниях к катете-

ризации индивидуально у каждого пациента. Для облегчения и стандартизации выбора уровня вероятности ЛГ несколько дополнительных ЭхоКГ-признаков были предложены в дополнение к критериям, основанным на СТР (табл. 8В). Эти признаки характеризуют размер ПЖ и его перегрузку давлением, характер скорости кровотока из ПЖ, диаметр ЛА и оценивают ДПП [43–45]. Их измерение регламентировано в рекомендациях, одобренных EACVI [43, 44].

Таблица 8В

ЭхоКГ-признаки, предполагающие наличие ЛГ, используемые для определения вероятности ЛГ в дополнение к оценке скорости трикуспидальной регургитации (табл. 8А)

А: Желудочки ^а	В: Легочная артерия ^а	С: Нижняя полая вена и правое предсердие ^а
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов >1,0	Время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <105 м/сек и/или среднесистолическое прикрытие	Диаметр нижней полой вены >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% с резким вдохом носом или <20% на фоне спокойного дыхания)
Уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической пульмональной регургитации >2,2 м/сек Диаметр ЛА >25 мм	Площадь правого предсердия >18 см ² (измерение в конце систолы)

Примечание: ^а — Необходимо наличие эхокардиографических признаков как минимум из двух разных категорий (А/В/С) для изменения уровня вероятности ЛГ по данным эхокардиографии.

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

Таблица 8А

Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ у симптомных пациентов с подозрением на ЛГ

Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/сек)	Наличие других ЭхоКГ признаков ЛГ ^а	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤2,8 или не определяется	Нет	Низкая
≤2,8 или не определяется	Есть	Промежуточная
2,9–3,4	Нет	
2,9–3,4	Есть	Высокая
>3,4	Не требуется	

Примечание: ^а — см. таблицу 8В.

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 9

Стратегия диагностики согласно вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов с симптомами присущими ЛГ, с или без факторов риска ЛАГ или хронической тромбоэмболической ЛГ

Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ	Без факторов риска или состояний, ассоциированных с ЛАГ или ХТЭЛГ ^д	Класс ^а	Уровень ^б	Факторы риска или ассоциированные с ЛАГ или ХТЭЛГ состояния	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Низкая	Следует обсуждать альтернативный диагноз	II a	C	Следует обсуждать ЭхоКГ контроль при динамическом наблюдении	II a	C	
Промежуточная	Следует обсуждать альтернативный диагноз, ЭхоКГ контроль при динамическом наблюдении. Можно обсуждать дальнейшую диагностику ЛГ ^е	II a II b	C	Следует обсуждать дальнейшую диагностику ЛГ, включая КПКС ^е	II a	B	45, 46
Высокая	Рекомендуется дальнейшая диагностика ЛГ (включая КПКС ^е)	I	C	Рекомендуется дальнейшая диагностика ЛГ ^е , включая КПКС	I	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, подтверждающие уровень доказательности, ^д — данные рекомендации не касаются пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких или заболеваниями левых камер сердца, ^е — зависит от наличия факторов риска для ЛГ 2, 3 или 5 группы. Последующая стратегия диагностики может различаться в зависимости от того, какие факторы риска/ассоциированных состояний свидетельствуют о большей вероятности ЛАГ или ХТЭЛГ — см. алгоритм диагностики.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца.

План дальнейшего обследования, основанный на ЭхоКГ-вероятности ЛГ, представлен в таблице 9 для симптомных больных. В электронном приложении схожая таблица (Web табл. IX) скрининга асимптомных больных с факторами риска развития ЛАГ или случайными находками, предполагающими наличие ЛГ, по данным ЭКГ или визуализирующих методик легких.

ЭхоКГ может быть полезной в установлении причины подозреваемой или установленной ЛГ. Двухмерная ЭхоКГ, доплерографический анализ и использование контраста могут применяться для исключения ВПС. Высокоскоростной поток в ЛА, определяемый в импульсном доплеровском режиме, при отсутствии видимого шунта или значительной дилатации проксимального отдела ЛА, несмотря на умеренные цифры ЛГ, служит основанием для выполнения чреспищеводного ЭхоКГ исследования с использованием контраста или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для исключения дефекта межпредсердной перегородки типа “венозного синуса” и/или частичного аномального дренажа легочных вен. В случаях подозрения диастолической дисфункции ЛЖ доплерографические признаки ЛГ должны быть оценены, даже если их достоверность считается низкой. КПКС следует рассматривать, если диагноз остается неясным после выполнения неинвазивных методов обследования (Раздел 8.1). Значение практического применения ЭхоКГ и доплерографии для выявления случаев ЛГ, индуцированной физической нагрузкой, остается неопределенным из-за недостатка проверенных критериев и проспективных подтверждающих данных.

5.1.6. Вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких

Вентиляционно/перфузионную (В/П) сцинтиграфию легких необходимо выполнять пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ. В/П сцинтиграфия является методом выбора для скрининга ХТЭЛГ, так как ее чувствительность превышает КТ ангиопульмонографию (КТАПГ), особенно в центрах с небольшим опытом [47]. Нормальные или с низкой вероятностью результаты В/П сцинтиграфии легких исключают ХТЭЛГ с чувствительностью метода 90-100% и специфичностью 94-100%; однако, большое число В/П исследований не являются диагностическими. У пациентов с ЛАГ В/П сцинтиграфия легких обычно имеет нормальный вид, но также могут регистрироваться мелкие периферические несегментарные дефекты перфузии, не соответствующие соответствующим зонам при вентиляционной сцинтиграфии. Участки несоответствия перфузии могут наблюдаться и при другой патологии сосудов легких, таких как ВОБЛ. В/П сцинтиграфию легких до сих пор рекомендуют в качестве скринингового теста, однако вентиляционную сцинтиграфию

легких зачастую заменяют на рентгенографию грудной клетки или КТ легких высокого разрешения, выполненных недавно по отношению к сцинтиграфии. Тем не менее, такая практика в действительности не имеет доказательной базы для применения. Кроме того, многие центры отдают предпочтение КТ, так как это исследование более доступное. В нескольких исследованиях было показано, что однофотонная эмиссионная КТ, методика, относящаяся к ядерной медицине, может превосходить В/П сцинтиграфию и КТАПГ, однако эти данные требуют более тщательного изучения [48]. Недавно было продемонстрировано, что новая технология, такая как трехмерное магнитно-резонансное (МР) перфузионное картирование, обладает такой же чувствительностью, как и традиционная перфузионная сцинтиграфия при скрининге ХТЭЛГ. МР может применяться как нерадиационный метод для оценки вентиляции и перфузии при ХТЭЛГ [49].

5.1.7. КТ высокого разрешения, КТ с контрастным усилением и ангиопульмонография

КТ широко доступный метод исследования, с помощью которого можно получить важную информацию о патологии сосудов, сердца, паренхимы легких и средостения. По результатам КТ можно заподозрить наличие ЛГ (расширение ЛА или ПЖ), идентифицировать причину ЛГ, такую как ХТЭЛГ или заболевание легких, обнаружить признаки других причин ЛАГ (например, дилатация пищевода при СС или врожденные пороки сердца, такие как, частичный аномальный дренаж легочных вен) и получить информацию о прогнозе заболевания [50].

Увеличение диаметра ЛА (≥ 29 мм) и соотношения диаметров ЛА: восходящей аорты ($\geq 1,0$) могут вызвать подозрение ЛГ у симптомных пациентов или случайных больных, которым КТ выполнялась по другим показаниям. Было показано, что соотношение диаметров сегментарной артерии: бронха $>1:1$ в трех или четырех долях имеет высокую специфичность для диагностики ЛГ [51, 52].

КТ высокого разрешения позволяет детально визуализировать паренхиму легких и облегчает диагностику интерстициальных болезней легких и эмфиземы. КТ высокого разрешения так же может быть крайне полезной при подозрении на ВОБЛ. Характерные изменения в виде интерстициального отека легких с центральными затемнениями в виде “матового стекла” и утолщением интралобулярных перегородок способствуют диагнозу ВОБЛ; дополнительные находки включают лимфаденопатию, выпот в плевральную полость [53]. О наличии легочного капиллярного гемангиоматоза могут свидетельствовать диффузные билатеральные утолщения интралобулярных перегородок и мелкие централо-булярные слабо очерченные узелковые помутнения. Однако затемнения в виде “матового стекла” также

встречаются более чем у одной трети пациентов с ЛАГ [50].

Контрастная КТ ангиография ЛА помогает в оценке операбельности ХТЭЛГ. Она отображает типичные ангиографические признаки ХТЭЛГ, такие как полная обструкция, тяжи, сети и нерегулярность интимального слоя, также точно и достоверно, как и субтракционная ангиография [54, 55]. Этот метод позволяет визуализировать коллатерали, идущие от бронхиальных артерий.

Традиционная ангиопульмонография необходима в большинстве случаев при обследовании пациентов с ХТЭЛГ чтобы выявить тех, кому наибольшую пользу принесет эндартерэктомия из ЛА (ЭЭЛА) или БАЛА [56, 57]. Ангиография может быть выполнена безопасно опытным персоналом у пациентов с тяжелой ЛАГ, с использованием современных контрастных препаратов и селективным контрастированием. Ангиография полезна в исключении васкулита или артериовенозных мальформаций легких, однако КТ обладает схожей или даже более высокой точностью в диагностике обоих заболеваний и является менее инвазивным методом исследования [58, 59].

5.1.8. Магнитно-резонансная томография сердца

МРТс — это точный и воспроизводимый метод в оценке размера, морфологии и функции ПЖ, он позволяет измерить кровоток неинвазивным способом, включая ударный объем, СВ, растяжимость ЛА и массу ПЖ.

У пациентов с подозрением на ЛГ наличие отсроченного накопления гадолиния, снижение растяжимости ЛА и ретроградный ток имеют высокую прогностическую значимость для диагностики ЛАГ; однако, ни один из параметров МРТс не позволяет исключить ЛГ [60-62]. У пациентов с ЛГ и подозрением на ВПС МРТс может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования.

МР ангиография с контрастным усилением и без него имеет свои перспективы в изучении сосудистого русла у пациентов с предполагаемой ХТЭЛГ, особенно у беременных при подозрении на хронические тромбозы, молодых пациентов или при противопоказании к использованию йодосодержащих контрастных средств [63].

Данные МРТс дают полезную информацию о прогнозе у пациентов с ЛАГ как при первичном исследовании, так и при последующем наблюдении за больным [64-66].

5.1.9. Лабораторная диагностика и иммунология

Анализ крови не помогает в выявлении ЛГ, но они необходимы для идентификации этиологии некоторых вариантов ЛГ, а также определения тяжести поражения органов. Всем пациентам следует выполнить рутинное биохимическое исследование

крови, клинический анализ крови и оценить функцию щитовидной железы, а также другие специфические тесты. Функциональные печеночные тесты могут быть изменены из-за высокого давления в венах печени, патологии печени и/или на фоне терапии антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ). Серодиагностика гепатитов должна проводиться при наличии клинических отклонений. Среди пациентов с ЛАГ часто встречаются заболевания щитовидной железы, которые могут возникать со временем при дальнейшем течении ЛАГ. Об этом следует помнить в случае внезапного ухудшения ЛАГ.

Серологические исследования необходимы для исключения СЗСТ, гепатита и инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции). Около 40% пациентов с ЛАГ имеют повышенный титр антинуклеарных антител, но обычно в низком титре (1:80). Крайне важно исключить системную склеродермию, так как это заболевание имеет высокую распространенность у пациентов с ЛАГ. При ограниченной форме склеродермии обычно обнаруживают антинуклеарные антитела, включая антитела к центромерам, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To and U1-RNP. Диффузная форма склеродермии обычно ассоциирована с позитивными антителами U3-RNP. Пациенты с системной красной волчанкой могут иметь антикардиолипидные антитела.

У пациентов с ХТЭЛГ следует выполнять скрининговое исследование на тромбофилию, включая определение антифосфолипидных, антикардиолипидных антител и волчаночного антикоагулянта. Тестирование на ВИЧ-инфекцию необходимо проводить у пациентов с ЛАГ. N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) может повышаться у пациентов с ЛГ. NT-proBNP является независимым предиктором риска в этой группе больных.

5.1.10. Ультразвуковое исследование брюшной полости

Также, как и в случае с лабораторной диагностикой, ультразвуковое исследование может помочь в идентификации некоторых клинических нозологий, ассоциированных с ЛАГ. Ультразвуковое исследование подтверждает, но не исключает портальную гипертензию. Применение контрастных средств и цветного доплеровского картирования повышает точность диагностики [67]. Портальная гипертензия может быть достоверно подтверждена или исключена во время выполнения КПКС путем измерения градиента давления между свободным давлением печеночной вены и давлением заклинивания в печеночной вене [68].

5.1.11. Катетеризация правых камер сердца и вазореактивный тест

КПКС необходима для подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ, для оценки тяжести гемодинамиче-

ских изменений и проведения теста на вазореактивность сосудов легких у определенной группы больных (табл. 10). В экспертных центрах выполнение этого исследования имеет низкие показатели заболеваемости (1,1%) и летальности (0,055%) [69]. Катетеризация левых камер сердца в дополнение к КПКС выполняется редко и в основном у пациентов с клиническими факторами риска ишемической болезни сердца или СНсФВ, а также у пациентов с ЭхоКГ-признаками систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. Рекомендации по катетеризации у пациентов с ЗЛКС или патологией легких в дополнение к таблице 10 описаны в таблице 31 и 33, соответственно. Измерение конечного диастолического давления ЛЖ крайне важно во избежание неверной классификации пациентов с повышенным ДЗЛА особенно, когда полученные результаты неожиданные и возможно неточные (отсутствие у пациента факторов риска СНсФВ, нормальный размер левого предсердия (ЛП) и отсутствие ЭхоКГ-признаков повышенного давления наполнения ЛЖ).

Результаты инвазивных измерений гемодинамики следует интерпретировать в контексте клинической картины и данных визуализирующих методов исследования, в особенности ЭхоКГ. Катетеризация сердца должна проводиться после выполнения остальных исследований, чтобы дать ответ на специфические вопросы, которые могут возникнуть во время этих диагностических процедур, и возможно избежать выполнения катетеризации, если установлен альтернативный диагноз.

КПКС является технически непростой процедурой, требующей педантичного внимания к деталям, для получения клинически полезной информации. Для получения результатов высокого качества и низкого риска осложнений выполнение КПКС следует ограничивать экспертными центрами. Особенное внимание следует уделять следующим моментам:

- Внешний датчик давления должен быть обнулен в положении пациента лежа на спине на уровне среднегрудной линии, которая рассчитывается как половина расстояния между передней грудной линией и поверхностью кровати [70]. Эта линия соответствует уровню ЛП.

- Давление должно быть измерено в ЛА, в положении ДЗЛА, ПЖ и ПП. При использовании катетера с баллончиком на конце, баллончик следует раздувать в ПП, и последовательно продвигать до достижения позиции ДЗЛА. Повторяющиеся надувание и сдувание баллончика в дистальном отделе ЛА следует избегать, так как такой маневр ассоциирован с разрывом ЛА. ДЗЛА является суррогатным показателем давления в ЛП, поэтому следует брать в расчет среднее из трех измерений. Необходимо подумать о взятии анализов крови при нахождении баллончика в позиции ДЗЛА для подтверждения истинности

измерения ДЗЛА, так как сатурация, в забранном образце крови, должна соответствовать уровню в системном кровотоке. Все измерения должны выполняться в конце нормального выдоха (задержка дыхания не требуется). В качестве альтернативы можно принять условие, при котором отрицательное внутригрудное давление на вдохе и положительное давление на выдохе аннулируют друг друга, усредняя давление в сосудах легких в течение нескольких дыхательных циклов, однако такой подход не приемлем при динамических гиперинфляционных состояниях [70]. В идеале кривые давления с безукоризненной точностью можно распечатать на бумаге, и именно они могут использоваться, нежели короткие меняющиеся кривые давления, регистрируемые на мониторе. Если одновременно не выполняется катетериза-

Таблица 10

Рекомендации для выполнения катетеризации правых камер сердца при ЛГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
КПКС рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ (группа I) и выбора тактики лечения	I	C	69
Пациентам с ЛГ КПКС рекомендуется выполнять в референтных центрах (Раздел 12), так как процедура технически непростая и может иметь серьезные осложнения	I	B	
Выполнение КПКС следует обсуждать у пациентов с ЛАГ (группа I) для оценки эффекта медикаментозной терапии (табл. 16)	Ila	C	
КПКС рекомендуется выполнять пациентам с врожденными сердечными шунтами для принятия решения о возможности коррекции порока (табл. 24)	I	C	
КПКС рекомендуется выполнять пациентам с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца (группа II) или патологии легких (группа III) при планирующейся трансплантации	I	C	
При сомнительном измерении ДЗЛА, следует обсудить катетеризацию левых камер сердца для измерения КДДЛЖ	Ila	C	
КПКС может обсуждаться при подозрении ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца или легких для выполнения дифференциальной диагностики и определения тактики лечения	Ilb	C	
КПКС показана пациентам с ХТЭЛГ (группа IV) для подтверждения диагноза и определения тактики лечения	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, КДДЛЖ — конечное диастолическое давление левого желудочка, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца.

ция левых камер сердца, то во время процедуры должна проводиться неинвазивная оценка давления.

- Образцы крови для оксиметрии как минимум следует брать из верхних отделов верхней полой вены, НПВ и ЛА. Необходимо определять сатурация по кислороду (O_2) в артериальной крови. Последовательное измерение O_2 сатурации необходимо выполнять у каждого пациента с сатурацией O_2 в ЛА $>75\%$ и всякий раз при подозрении лево-правого шунтирования крови.

- СВ следует измерять методом термодилуции или прямым методом Фика. Предпочтительно троекратное измерение СВ методом термодилуции, поскольку этот метод позволяет получить достоверные результаты даже у пациентов с низким СВ и/или тяжелой трикуспидальной регургитацией [71]. У пациентов с внутрисердечными шунтами, метод термодилуции может давать неточные данные вследствие ранней рециркуляции введенного раствора. Для выполнения расчетов методом Фика требуется прямое измерение потребления O_2 , которое малодоступно в широкой практике. При непрямом методе Фика используется предполагаемое значение потребление O_2 . Такой подход приемлем, но достоверность метода в этом случае снижается.

- Вазореактивный тест (ВРТ) для идентификации пациентов, подходящих для терапии высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК), рекомендуется выполнять только пациентам с ИЛАГ, НЛАГ или лекарственно-индуцированной ЛАГ. Тест следует проводить во время КПКС. При всех других видах ЛАГ и ЛГ результаты могут быть обманчивыми, а пациенты, имеющие положительную вазореактивную реакцию (респондеры), встречаются редко. Ингаляция оксида азота (ОА) в концентрации 10–20 частей на миллион (ppm) является стандартом в проведении ВРТ, но в качестве альтернативы можно использовать в/в эпопростенол, в/в аденозин или ингаляционным способом илопрост (Web табл. IV). Положительный острый ответ определяется как снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт.ст. до достижения абсолютного значения среднего ДЛА ≤ 40 мм рт.ст. в сочетании с повышением или прежним СВ. Только около 10% пациентов с ИЛАГ будут соответствовать этим критериям. Для проведения острого ВРТ не рекомендуется использовать БКК, O_2 , ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа или другие вазодилататоры.

- Интерпретацию ДЗЛА следует проводить в конкретное время с учетом клинических данных. У большинства пациентов с заболеваниями левых камер сердца ДЗЛА может снижаться <15 мм рт.ст. на фоне терапии диуретиками [72–74]. Поэтому предлагается проводить острую водную нагрузку для оценки ее влияния на давление заполнения левых камер сердца [75]. Есть ограниченные сведения о том, что болюсное введение 500 мл является безопасным способом

и позволяет разграничить пациентов с ЛАГ от пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [76, 77]. Необходимо дальнейшее изучение применения пробы с водной нагрузкой, прежде чем этот метод будет внедрен в рутинную клиническую практику. Также оценка гемодинамики при физической нагрузке может быть полезной в идентификации пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [2, 78, 79], однако и этот метод не стандартизирован и нуждается в дальнейшем исследовании [17]. Более того, ДЗЛА может недооценивать конечное диастолическое давление ЛЖ [80].

- Данные, полученные расчетным путем из показателей КПКС, включают транспульмональный градиент давления (ТПГД) и ЛСС. Для постановки диагноза ЛАГ необходимо повышение ЛСС >3 ед. Вуд [1]. ЛСС широко используется, но имеет свои недостатки, поскольку является сложным расчетным показателем, который очень чувствителен к изменениям кровотока, давления заполнения и может не отражать изменения легочного кровотока в покое [81, 82]. ДПГ рассчитывается как разница между средним ДЗЛА и диастолическим ДЛА. Этот показатель менее зависим от кровотока и давления заполнения [81], но не обладает прогностическим значением [83]. ДПГ может иметь значение у пациентов с подозрением на ЛГ, обусловленной ЗЛКС, что обсуждается в Разделе 8 [4].

- При наличии симптомов стенокардии, факторов риска ишемической болезни сердца, планирующейся ЭЭЛА или трансплантации легких может возникнуть необходимость в проведении коронарографии. При коронарографии можно обнаружить компрессию ствола левой коронарной артерии расширенной ЛА, а также патологию коронарных артерий. Рекомендации по катетеризации правых и левых камер сердца и проведению ВРТ представлены в таблицах 10 и 11.

5.1.12. Генетическое обследование

Доступность молекулярно-генетической диагностики открыла новое направление в ведении пациента, включая генетическое консультирование при ЛАГ (изложено в Разделе 6.3.1.8) [26]. Генетическое тестирование и консультирование строго регламентировано местным законодательством, определяющим назначение и проведение генетического обследования пациента. Этические принципы включают должное информирование больного во избежание причинения вреда, дозволение пациенту сохранять независимость (разглашение результатов исследования, риски и польза генетического тестирования без внешнего давления) и в равной мере получить доступ к тестированию и консультации. Пациентов со sporadic или семейной ЛАГ или ВОБЛ/ЛКГ следует информировать о доступности генетического обследования и консультирования, поскольку суще-

стствует высокая вероятность наличия у них мутации, являющейся причиной заболевания. Генетическое тестирование и консультирование должно быть предложено пациенту обученным персоналом. В референтном центре рекомендуется провести генетическое консультирование и скрининг *BMPR2* мутации (точечные мутации и крупные перегруппировки) пациентам с ИЛАГ, с предполагаемыми спорадическими, индуцированными анорексигенами случаями и пациентам с семейной историей ЛАГ. Если *BMPR2* мутация не обнаружена у пациента с семейной ЛАГ или больного с ИЛАГ моложе 40 лет, или при возникновении ЛАГ у пациента с семейной историей наследственной геморрагической телеангиоэктазии, то может быть выполнен скрининг на наличие *ACVRL1* и *ENG* генов. При отсутствии мутаций *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG* генов возможен поиск более редких мутаций (*KCNK3*, *CAV1* и т.д.).

Пациентов со спорадической или семейной ВОБЛ/ЛКГ следует обследовать на наличие *EIF2AK4* мутаций [28]. Присутствие биаллельной *EIF2AK4* мутации достаточно для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без выполнения полной риска биопсии легких с целью получения гистологического подтверждения.

5.2. Диагностический алгоритм

Алгоритм диагностики представлен на рисунке 1: обследование пациента начинается с момента предположения ЛГ и получения ЭхоКГ-данных, согласующихся с ЛГ (согласно разным уровням вероятности ЛГ, описанных в таблицах 8 и 9) и продолжается с идентификацией наиболее частых клинических групп ЛГ (группа 2 (ЗЛКС) и группа 3 (заболевания легких)), затем исключается 4 группа заболеваний (ХТЭЛГ). В заключение устанавливают диагноз и проводят более точную диагностику в пределах клинической группы 1 (ЛАГ) и других редких состояний в группе 5.

ЛАГ следует предполагать при дифференциальной диагностике одышки при физической нагрузке, синкопальных состояниях, стенокардии и/или прогрессирующем снижении физических возможностей, особенно у пациентов без очевидных факторов риска, симптомов или признаков, наиболее распространенных кардиореспираторных заболеваний. Особая настороженность должна быть ориентирована на пациентов с ассоциированными состояниями и/или факторами риска развития ЛАГ, такими как семейный анамнез, СЗСТ, ВПС, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия, прием препаратов или токсических веществ, которые вызывают ЛАГ в анамнезе (табл. 7). В повседневной клинической практике подобная настороженность может быть низкой. Зачастую ЛГ обнаруживают случайно во время ТЭхоКГ, выполняемой по другим показаниям.

Если результаты ЭхоКГ-обследования сочетаются с высоким или умеренным уровнем вероятности ЛГ (табл. 9), тогда необходимо изучить историю болезни, симптомы, признаки заболевания, ЭКГ, рентгенограмму грудной клетки, исследование функции легких (ИФЛ, включая ДСЛ, газы артериальной крови и ночную оксиметрию, по необходимости) и КТ высокого разрешения грудной клетки для идентификации групповой принадлежности ЛГ: группы 2 (ЗЛКС) или группы 3 (заболевания легких). В случае низкой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (табл. 9), нет необходимости в выполнении дополнительных исследований, а следует искать другие причины симптомов и наблюдать за пациентом. При подтверждении диагноза патологии левых камер сердца или заболевания легких следует назначить соответствующее лечение. Пациента рекомендуется направлять

Таблица 11

Рекомендации по выполнению ВРТ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Выполнение ВРТ возможно только в экспертных центрах	I	C	69
Тест на вазореактивность рекомендован при ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, вызванной воздействием лекарственных средств, для определения возможности терапии высокими дозами БКК	I	C	84, 85
Критерии положительного теста определены как снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт.ст. до абсолютного значения ≤ 40 мм рт.ст. в сочетании с увеличением или прежним значением минутного объема кровообращения	I	C	85, 86
Для выполнения ВРТ рекомендуется использовать оксид азота	I	C	85, 86
В качестве альтернативного препарата рекомендуется использовать внутривенно эпипростенол для ВРТ	I	C	85, 86
В качестве альтернативы следует обсуждать применение аденозина для ВРТ	IIa	C	87, 88
Ингаляционный илопрост можно обсуждать для проведения ВРТ в качестве альтернативного препарата	IIb	C	89, 90
Использование БКК перорально или внутривенно для проведения острого ВРТ не рекомендуется	III	C	
Не рекомендуется использовать ВРТ для определения возможности безопасной терапии высокими дозами БКК у пациентов с ЛАГ, другой этиологии нежели ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарств, и у пациентов с ЛГ 2, 3, 4 и 5 групп.	III	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВРТ — вазореактивный тест, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ДЛА — давление в легочной артерии.

Таблица 12
Рекомендации по стратегии диагностики

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиография рекомендуется в качестве метода первой линии в неинвазивной диагностики при подозрении ЛГ	I	C	
Вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких показана пациентам с необъяснимой ЛГ для исключения ХТЭЛГ	I	C	47
Рекомендуется выполнять КТ с контрастированием ЛА при обследовании пациентов с ХТЭЛГ	I	C	93
Стандартное биохимическое исследование крови, клинический анализ крови, иммунологическое исследование, тестирование на ВИЧ-инфекцию и оценка функции щитовидной железы рекомендовано выполнять у всех больных с ЛАГ для идентификации отдельных ассоциированных состояний	I	C	
Рекомендуется выполнять ультразвуковое исследование брюшной полости для скрининга портальной гипертензии	I	C	67
Исследование функции легких с определением ДСЛ рекомендуется при исходной оценке пациентов с ЛГ	I	C	36
Выполнение КТ высокого разрешения должно обсуждаться у всех пациентов с ЛГ	IIa	C	94
Выполнение ангиопульмонографии следует обсуждать в рамках обследования пациентов с ХТЭЛГ	IIa	C	
У пациентов с ЛАГ не рекомендуется проведение открытой или торакоскопической биопсии легких	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ХТЭЛГ — хроническая тромбозомическая легочная гипертензия, ДСЛ — диффузионная способность легких (к монооксиду углерода), ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

в референтный центр ЛГ при обнаружении тяжелой ЛГ и/или ПЖ дисфункции, где могут обнаружить дополнительные причины ЛГ. Если данных за патологию левых камер сердца или легких не получено, тогда следует выполнить В/П сцинтиграфию легких для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ и ЛАГ. Одновременно пациент должен быть направлен в экспертный центр по ЛГ.

При регистрации множественных сегментарных дефектов перфузии по данным В/П сцинтиграфии легких, должно предполагать 4 группу ЛГ (ХТЭЛГ) [91]. Окончательный диагноз ХТЭЛГ (и оценка операбельности для ЭЭЛА) требует проведения КТ ангиопульмонографии, КПКС и селективной ангиопульмонографии. Картина КТ может демонстрировать при-

знаки подозрительные на заболевания группы 1' ЛГ (ВОБЛ). При нормальных результатах В/П сцинтиграфии легких или наличии только субсегментарных “пятнистых” дефектов перфузии вероятно группа 1 (ЛАГ) или редкие заболевания из группы 5. В таблице 9 описано дальнейшее ведение пациента согласно уровню вероятности ЛГ, включая показания к КПКС. Дополнительные специфические тесты, включая клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические и серологические исследования, ультразвуковые и генетические методы позволят уточнить окончательный диагноз.

Открытая или торакоскопическая биопсия легких сопряжена со значительным риском заболеваемости и летальности [92]. Проведение биопсии не рекомендуется у пациентов с ЛАГ, поскольку вероятность влияния ее результатов на диагностику и лечение низкая.

Рекомендации по диагностическому алгоритму даны в таблице 12.

Программа скринирования ЛАГ опубликована в электронном приложении.

6. Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

6.1. Клиническая характеристика

Клинические признаки ЛАГ неспецифичны и изложены в общем описании Раздела 5.1.1. Более детальная характеристика подгрупп ЛАГ представлена в Разделе 7.

6.2. Оценка тяжести заболевания

6.2.1. Клинические признаки, параметры визуализирующих методик и показатели гемодинамики

Клиническая оценка остается главной частью характеристики пациентов с ЛГ, так как она дает ценную информацию, определяющую тяжесть заболевания, улучшение, ухудшение или стабильное состояние. Первичные составляющие анамнеза заболевания, которые требуется уточнять между визитами в процессе наблюдения за пациентом, включают в себя изменения толерантности к физической нагрузке, эпизоды болей в грудной клетке, нарушения ритма, кровохарканье или синкопе, изменения в лечении, а также приверженность рекомендованной терапии. При физикальном обследовании можно отметить наличие или отсутствие периферического, или центрального цианоза, расширенных яремных вен, отеки, асцит и выпот в плевральных полостях, частоту сердечных сокращений, ритм и артериальное давление.

ФК Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Web табл. V), несмотря на вариабельность выбора ФК среди экспертов [95], остаются одним из наиболее важных предикторов выживаемости не только на момент постановки диагноза,

но и во время наблюдения за пациентом [96-98]. Увеличение ФК является одним из наиболее тревожных показателей прогрессирования заболевания, что требует обследования больного для поиска причин клинического ухудшения [97, 99].

Поскольку функция ПЖ является ключевой детерминантой физических возможностей и исхода у пациентов с ЛГ, ЭхоКГ остается важным методом при наблюдении за пациентом. В противоположность к общему представлению, расчетное СДЛА в покое обычно не имеет прогностической значимости и не является выжым в принятии решения о характере терапии [96, 97, 100]. Повышение СДЛА не обязательно отражает прогрессирование заболевания, а снижение СДЛА не обязательно свидетельствует об улучшении. Исчерпывающее ЭхоКГ-обследование включает в себя описание размеров камер сердца, в особенности ПП и площади ПЖ, величину трикуспидальной регургитации, индекс эксцентричности ЛЖ и сократительной способности ПЖ, которая может быть охарактеризована несколькими показателями, включая показатель систолической продольной деформации ПЖ, фракционное изменение площади ПЖ, индекс Tei и систолическую экскурсию плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE) [101-108].

С помощью трехмерной ЭхоКГ можно достигнуть лучшей визуализации по сравнению с двухмерной ЭхоКГ, но отмечают недооценку в определении объемов и ФВ [109].

Методика импульсно-волновой спектральной доплер-ЭхоКГ улучшает количественную оценку функции ПЖ [110]. Учитывая сложную геометрию ПЖ, ни один из этих показателей по отдельности не достаточен для описания функции ПЖ и в целом, общее впечатление опытного специалиста гораздо важнее, нежели отдельно взятый параметр. ЭхоКГ с физической нагрузкой дает дополнительную информацию о функции ПЖ. Примечательно, что значительное (>30 мм рт.ст.) повышение СДЛА во время нагрузки отражает лучшую функцию ПЖ и ассоциировано с лучшим долгосрочным прогнозом по сравнению с умеренным повышением давлением или отсутствием динамики [111]. Это, так называемый, сократительный резерв, который, как было показано в последних исследованиях, является независимым прогностическим маркером у пациентов с тяжелой ЛГ [111].

МРТс более точно оценивает морфологию и функцию ПЖ по сравнению с ЭхоКГ, а также позволяет измерить ударный объем и СВ. Были определены несколько прогностических показателей по данным МРТс, включая увеличенный объем ПЖ, уменьшенный объем ЛЖ, снижение ФВ ПЖ и ударного объема. Существуют данные о том, что МРТс в процессе долгосрочного ведения пациентов с ЛАГ может быть

полезной в выявлении недостаточности ПЖ до ее клинической манифестации [64, 66, 112, 113].

Параметры гемодинамики, полученные во время КПКС, дают важную информацию о прогнозе, как во время постановки диагноза, так и при последующем наблюдении больного. Давление ПП, сердечный индекс (СИ) и сатурация кислорода в смешанной венозной крови (SvO₂) считаются наиболее значимыми показателями функции ПЖ и прогноза, тогда как среднее ДЛА дает мало прогностической информации (за исключением пациентов, отвечающих на терапию БКК) [96, 97, 99, 100, 114]. Неинвазивные методики оценки СВ с помощью методик возвратного дыхания [71] или оценки сопротивления [115] еще недостаточно валидированы для рутинного клинического применения и выборе стратегии лечения.

До сих пор остаются вопросы относительно оптимального срока выполнения КПКС во время наблюдения за пациентом. Подходы отличаются между центрами, начиная от регулярной инвазивной оценки гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения за больными. Нет никаких подтверждений, что выполнение регулярных КПКС ассоциировано с лучшим исходом для пациентов, нежели преимущественно неинвазивная стратегия наблюдения. Однако, существует соглашение среди экспертов, что КПКС следует проводить всякий раз, когда решение о терапии может быть принято на основании результатов исследования, и оно может включать изменения в лекарственной терапии и/или постановка пациента в лист ожидания на трансплантацию.

6.2.2. Физическая работоспособность

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) является тестом с субмаксимальной физической нагрузкой и остается наиболее широко используемым нагрузочным тестом в центрах ЛГ. Тест легко проводится, он недорогой и хорошо знаком пациентам и в центрах. Как и при всех методах обследования ЛГ, результаты Т6МХ должны всегда интерпретироваться с учетом клинического контекста. На результаты Т6МХ влияют несколько факторов, включая пол, возраст, рост, вес, сопутствующую патологию, потребность в кислороде, обучаемость больного и мотивацию. Тем не менее, результаты теста обычно даются в абсолютных цифрах, а не в процентах от расчетного. Абсолютные значения, но не изменения в Т6МХ, дают прогностическую информацию. Однако нет единого порогового значения Т6МХ, который бы подходил для всех больных (см. ниже) [96, 99, 116-118]. Для определения уровня усилия рекомендуется в конце теста использовать индекс Борга. В дополнение к этому некоторые исследователи полагают, что измерение периферического уровня кислорода и частоты сердечных сокращений могут улучшить прогностиче-

скую значимость теста, однако эти данные нуждаются в независимом подтверждении [119, 120].

Кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (КПТ) обычно проводится как тест с максимальной физической нагрузкой. Этот тест дает важную информацию о физической работоспособности, газообмене, вентиляционной эффективности и функции сердца во время нагрузки. В большинстве центрах ЛГ применяют инкрементный наклонный протокол, хотя тест еще не стандартизирован для данной популяции больных. Пациенты с ЛАГ обычно демонстрируют типичный паттерн с низким парциальным давлением диоксида углерода (pCO_2) в конце выдоха, высокие вентиляционные эквиваленты для диоксида углерода (VE/VCO_2), низкий кислородный пульс (VO_2/HR) и низкое пиковое потребление кислорода (peak VO_2) [121]. Несколько показателей КПТ имеют прогностическое значение, однако пиковое потребление кислорода является наиболее широко используемым параметром для выбора тактики ведения [106, 122-125]. Диагностическая и прогностическая информация, полученная при КПТ, добавляется к результатам Т6МХ [122].

6.2.3. Биохимические маркеры

Несмотря на исследование большого количества биомаркеров, до настоящего времени не найден специфический маркер ремоделирования сосудов легких при ЛАГ. Биомаркеры можно подразделить на маркеры дисфункции сосудов (асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопоэтины, фактор фон Виллебранда) [126-131], маркеры воспаления (С-реактивный протеин, интерлейкин 6, хемокины) [132-135], маркеры миокардиального стресса (предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пропептид (BNP)/NT-proBNP, тропонины) [97, 118, 136-139], маркеры низкого СВ и/или тканевой гипоксии (pCO_2 , мочевая кислота, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15), остеокальцин) [38, 140-142] и маркеры вторичного органного поражения (креатинин, билирубин) [97, 137]. Перечень маркеров постоянно растет, однако, до сих пор BNP и NT-proBNP остаются единственными биомаркерами, которые широко используются в рутинной практике центров ЛГ, также как и в клинических исследованиях. Уровень BNP/NT-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда и обладают прогностической информацией на момент постановки диагноза и во время последующего наблюдения за пациентом [143]. Они не являются специфичными для ЛГ, но могут быть повышенными практически при любом заболевании сердца. Концентрация BNP/NT-proBNP имеют большую вариабельность, поэтому, результат следует интерпретировать с учетом клинической ситуации. Явных преимуществ в использовании BNP или NT-proBNP нет.

Складывается впечатление, что BNP имеет более тесную корреляционную связь с гемодинамикой малого круга кровообращения и менее зависит от функции почек, тогда как NT-proBNP представляется более сильным прогностическим маркером [137].

6.2.4. Всесторонняя оценка прогноза и факторов риска

Настоятельно рекомендуется регулярное обследование пациентов с ЛАГ в центрах ЛГ. Необходима всесторонняя оценка, поскольку нет одного показателя, который бы предоставлял достаточную диагностическую и прогностическую информацию. Наиболее важные вопросы, которые следует задавать во время каждого визита пациента включают: (1) есть ли признаки клинического ухудшения с момента последнего визита?; (2) если есть, то клиническое ухудшение обусловлено прогрессированием ЛГ или сопутствующей патологией?; (3) функция ПЖ стабильная и достаточная?; и (4) настоящее состояние пациента соответствует хорошему долгосрочному прогнозу, т.е. состояние пациента соответствует критериям низкого риска (см. ниже)?

Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо использовать разносторонний подход. В таблице 13 представлены основные параметры, которые наиболее часто используются в центрах ЛГ, но не все показатели необходимо оценивать на каждом визите. Основной перечень обследований должен включать оценку ФК и физической способности, т.е. Т6МХ или КПТ. Так же необходимо получить информацию о функции ПЖ, путем оценки уровня BNP/NT-proBNP или с помощью ЭхоКГ. Большинство предложенных параметров и пороговых значений основаны на мнении экспертов. Они могут представлять прогностическую информацию и могут использоваться для принятия решения о тактике ведения пациента, однако в индивидуальном порядке эти показатели необходимо применять с осторожностью. Указанные показатели смертности являются грубой оценкой и описывают параметры, преимущественно исследованные у пациентов с ИЛАГ. Не все показатели могут находиться в одной группе риска. Тщательное обследование индивидуально каждого пациента должно определять выбор лечения. Индивидуальные риски модифицируются в дальнейшем другими факторами, такими как скорость прогрессирования заболевания, наличие или отсутствие признаков правожелудочковой СН, синкопальных состояний и так же сопутствующей патологией, возрастом, полом, базовой терапией и подтипом ЛАГ.

Наконец, обследование пациентов с ЛАГ должно включать оценку сопутствующей патологии и осложнений заболевания. Необходимо регулярно регистрировать ЭКГ для обнаружения клинически значимых нарушений ритма, которые часто случаются в этой группе больных [33]. Иногда у пациентов с ЛАГ про-

грессирует гипоксемия, и они могут стать кандидатами для длительной кислородотерапии. Кроме того, низкое PaCO_2 ассоциировано с уменьшенным кровотоком в легких и имеет прогностическое значение [38]. Таким образом, газы капиллярной крови дают важную информацию и должны быть частью регулярного клинического обследования, хотя бы в случае клинического ухудшения. В качестве альтернативы можно использовать периферическую сатурацию крови кислородом, однако этот метод менее достоверный и не дает информации об уровне PaCO_2 . Рекомендованный объем лабораторных исследований (в дополнение к BNP/NT-proBNP) включает подсчет форменных элементов крови и определение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, получающих антагонисты витамина К), а так же уровня натрия, калия, креатинина, мочевой кислоты, аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) (у пациентов, получающих АРЭ) и билирубина в сыворотке крови. В дополнение следует оценивать концентрации тропонина, мочевины, тиреоидный статус, исключать железодефицитное состояние как минимум один раз в год или в любое время при клиническом ухудшении. В таблицах 14 и 15 представлены детальные рекомендации по оценке состояния пациента с ЛАГ в процессе наблюдения.

6.2.5. Определение статуса состояния пациента

На основании всестороннего обследования, описанного в предыдущем разделе, статус пациента может быть классифицирован как статус низкого риска, умеренного риска и высокого риска клинического ухудшения или смерти (табл. 13). Безусловно, существуют некоторые другие факторы, влияющие на проявление заболевания и прогноз и не зависящие от наличия ЛАГ терапии, такие как возраст, пол, основное и сопутствующие заболевания. Хотя достоверная оценка индивидуальных предикторов всегда трудна, годовая летальность пациентов, отнесенных к группе низкого риска, составляет <5%. В основном это пациенты, характеризующиеся отсутствием прогрессирования заболевания, I или II ФК ВОЗ с дистанцией прохождения в Т6МХ >440 м и отсутствием клинических признаков, соответствующих ПЖ дисфункции. Предполагаемая годовая летальность для группы умеренного риска составляет 5-10%. Эта группа представлена пациентами III ФК ВОЗ с умеренно сниженными физическими возможностями и признаками ПЖ дисфункции, но без ПЖ недостаточности. В группе высокого риска годовая летальность составляет >10%. Для этой группы пациентов характерен III или IV ФК ВОЗ с прогрессирующим течением заболевания и симптомами тяжелой ПЖ дисфункции или ПЖ недостаточности и вторичной дисфункции органов.

Таблица 13

Оценка риска у пациентов с ЛАГ

Детерминанты прогноза ^a (летальность в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Умеренный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие синкопе ^b	Повторные синкопе ^c
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	Пиковое VO_2 >15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент <36	Пиковое VO_2 11-15 мл/мин/кг (35-65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент 36-44,9	Пиковое VO_2 <11 мл/мин/кг (<35% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент ≥ 45
Концентрация NT-pro BNP в плазме крови	BNP <50 нг/л <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л >400 нг/л
Визуализирующие методы (эхокардиография, МРТ сердца)	Площадь ПП <18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь ПП 18-26 см ² Перикардиального выпота нет или минимальный	Площадь ПП >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП <8 мм рт.ст. СИ $\geq 2,5$ 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%

Примечание: ^a — большинство предложенных показателей и значений основаны на мнении экспертов. Они могут давать информацию о прогнозе и могут использоваться при выборе тактики лечения, следует аккуратно применять к отдельным пациентам. Следует отметить, что большинство данных параметров были изучены в основном у пациентов с ИЛАГ и приведенные выше значения показателей не обязательно подходят для всех остальных форм ЛАГ. Кроме того, применение утвержденных методов лечения и их влияние на данные показатели следует учитывать при расчете степени риска, ^b — редкие синкопе при пробуждении или тяжелых физических нагрузках, или редкие ортостатические синкопе у стабильных в остальном пациентов, ^c — повторяющиеся синкопе даже при минимальной или обычной физической активности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, BNP — мозговой натрийуретический пептид, СИ — сердечный индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида В-типа, ПП — правое предсердие, ДПП — давление в ПП, SvO_2 — сатурация кислородом смешанной венозной крови, VE/VCO_2 — вентиляционный эквивалент образования диоксида углерода, VO_2 — потребление кислорода, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 14

Методы оценки и периодичность визитов пациентов с ЛАГ при проспективном наблюдении

	Исходно	Каждые 3-6 месяцев ^a	Каждые 6-12 месяцев ^a	Через 3-6 месяцев после изменения терапии ^a	В случае ухудшения
Клиническая оценка и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
Т6ШХ/индекс одышки Борга	+	+	+	+	+
Кадьюпульмональный тест	+		+		+ ^e
Эхокардиография	+		+	+	+
Стандартное лабораторное исследование ^b	+	+	+	+	+
Расширенное лабораторное исследование ^c	+		+		+
Газы крови ^d	+		+	+	+
КПКС	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Примечание: ^a — интервалы визитов необходимо скорректированы в соответствии с потребностями пациента, ^b — стандартное лабораторное исследование включает клинический анализ крови, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К), креатинин, натрий, калий, АСТ/АЛТ (у пациентов, принимающих бозентан), билирубин и BNP/NT-proBNP в сыворотке крови, ^c — расширенное лабораторное исследование включает определение ТТГ, тропонина, мочевой кислоты, оценку железодефицитного состояния (железо, ферритин, растворимый рецептор трансферрина) и другие показатели сообразно индивидуальным потребностям больного, ^d — газы крови определяют из артериальной или артериализованной капиллярной крови; можно заменить на оценку периферической сатурации кислородом у стабильных больных или при отсутствии возможности определения газов крови, ^e — следует обсуждать, ^f — в некоторых центрах КПКС проводится через регулярные интервалы в течение наблюдения.

Сокращения: АЛТ — аланин-аминотрансфераза, АСТ — аспартат-аминотрансфераза, BNP — мозговой натрийуретический пептид, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЭКГ — электрокардиограмма, БЭР — блокаторы эндотелиновых рецепторов, ФК — функциональный класс, МНО — международное нормализованное отношение, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида В-типа, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ТТГ — тиреотропный гормон, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы.

Таблица 15

Рекомендации по оценке тяжести ЛАГ и клиническому ответу на терапию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ, используя спектр данных, полученных при клиническом обследовании, нагрузочных тестов, биохимических маркеров, результатов эхокардиографии и исследования гемодинамики (табл. 13 и 14)	I	C	96, 97, 99
У стабильных пациентов рекомендуется проводить оценку состояния каждые 3-6 месяцев во время наблюдения (табл. 14)	I	C	98
Рекомендуется достижение/поддержание состояния пациента, соответствующего низкому риску летальности (табл. 13), что является адекватным клиническим ответом на терапию у пациентов с ЛАГ	I	C	96-99
Достижение/поддержание состояния пациента, соответствующего промежуточному риску летальности (табл. 13) следует считать неадекватным клиническим ответом на терапию у большинства пациентов с ЛАГ	Ila	C	96-99

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Показатели, указанные в таблице 13, могут выглядеть непоследовательно, т.е. могут находиться в разных категориях риска. Выбор тактики лечения пациента должен основываться на комплексной оценке.

6.2.6. Цели лечения и стратегия наблюдения

Абсолютная цель лечения пациентов с ЛАГ является достижение статуса низкого риска (табл. 13), который обычно ассоциирован с хорошей толерантностью к физическим нагрузкам, хорошим качеством жизни, хорошей функцией ПЖ и низким риском летальности. Это означает, что при любой возможности следует добиваться или поддерживать состояние пациента на уровне II ФК ВОЗ. У большинства пациентов такой статус сопровождается практически нормальными или нормальными показателями Т6МХ. Было предложено несколько целевых значений дистанции прохождения в Т6МХ: >380 м, >440 м и >500 м [96, 99, 116-118, 144]. Эти значения взяты из результатов анализа выживаемости определенных выборок пациентов или мнения экспертов. В настоящих рекомендациях порог дистанции Т6МХ >440 м был предложен на 5 Мировом Симпозиуме по ЛГ [145], поскольку это значение было получено при изучении наибольшей популяции пациентов, исследованной до настоящего времени [99]. Тем не менее, необходимо обращать внимание на индивидуальные особенности и более низкие показатели приемлемые у пожилых пациентов или больных с сопутствующей патологией, тогда как для молодых пациентов дистанция >440 м может быть неудовлетворительной. Именно у этой категории пациентов следует регулярно выполнять КПТ, который дает более объективную информацию о физической работоспособности и производительности ПЖ.

Важно отметить, что описанные цели терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы

у больных с запущенным заболеванием, с тяжелой сопутствующей патологией или очень пожилых пациентов.

6.3. Лечение

За последнее десятилетие терапия ЛАГ стремительно развивается, становится комплексной и доказательно обоснованной [146-148]. Лечебный процесс у пациентов с ЛАГ нельзя считать простым назначением лекарственных препаратов. Он включает в себя комплексный подход, который состоит из первоначальной оценки тяжести заболевания и последующего ответа на терапию.

Настоящую стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три главных этапа [149]:

(1) Первый этап включает себя общие меры (физическая активность и реабилитационные программы, беременность, контрацепция и постменопаузальная гормонозаместительная терапия, плановые хирургические вмешательства, профилактика инфекций, психосоциальная поддержка, приверженность терапии, генетическое консультирование и путешествия), поддерживающая терапия (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислородотерапия, дигоксин), направление в референтные экспертные центры и проведение острого вазореактивного теста для определения показаний к хронической терапии БКК.

(2) Второй этап включает начальную терапию высокими дозами БКК пациентов с положительным ВРТ или одобренными для лечения ЛАГ препаратами у пациентов с отрицательным ВРТ согласно прогностическому риску (табл. 13) и уровню рекомендаций и доказательности для каждого отдельного препарата или комбинации лекарств.

(3) Третий этап связан с ответом на первоначальную лекарственную терапию, в случае неадекватного ответа целесообразно рассматривать комбинированную терапию одобренными препаратами или трансплантацию легких.

6.3.1. Общие рекомендации

Пациенты с ЛАГ нуждаются в благоразумном совете о каждодневной активности и в адаптации к неопределенности, связанной с серьезным хроническим угрожающим жизни заболеванием. Пациенты с ЛАГ обычно испытывают социальную изоляцию разной степени [150]. Поощрение пациентов и их семей вступать в группы поддержки пациентов может положительно влиять на течение заболевания, уверенность и внешний вид. Рекомендации по общим мероприятиям представлены в таблице 16.

6.3.1.1. Физическая активность и реабилитация

В рекомендациях 2009г по ведению пациентов с ЛГ советовали пациентам вести активный образ жизни, лимитирующийся симптомами заболевания

Таблица 16

Рекомендации по общим мероприятиям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с ЛАГ рекомендуется избегать беременности	I	C	160, 161
Пациентам с ЛАГ рекомендуется иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции	I	C	
Психологическая поддержка рекомендуется пациентам с ЛАГ	I	C	168
Физические нагрузки под наблюдением медицинского персонала можно обсуждать у нетренированных пациентов, получающих лекарственную терапию	Ila	B	153-157
Следует обсуждать ингаляции O ₂ при авиаперелете у пациентов III-IV ФК при напряжении O ₂ в артериальной крови <8 кПА (60 мм рт.ст.)	Ila	C	
При плановых оперативных вмешательствах при любой возможности следует отдавать предпочтение эпидуральной анестезии нежели общему наркозу	Ila	C	
Избыточная физическая активность, ведущая к дистресс-синдрому, не рекомендуется пациентам с ЛАГ	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: O₂ — кислород, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ФК — функциональный класс.

[151]. Пациентам рекомендовалось избегать избыточных физических нагрузок, которые ведут к неприятным симптомам, но при физической детренированности пациенты могут участвовать в контролируемых реабилитационных программах. Такой подход был сформирован на основании рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором было продемонстрировано улучшение физических и функциональных возможностей и качества жизни у пациентов с ЛГ, участвующих в тренировочных программах по сравнению с не тренировавшейся группой контроля [152]. С того времени дополнительные неконтролируемые исследования, применявшие различные тренировочные модели, подтвердили эти результаты [153-157]. Опубликовано два РКИ, показавших достижение более высоких уровней физической активности, уменьшение выраженности утомляемости, улучшение Т6МХ, кардиореспираторных показателей и качества жизни среди тренировавшихся пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой, не участвовавшей в тренировках [158, 159]. Размер выборок пациентов во всех данных исследованиях достаточно маленький (варьирует от 19 до 183 пациентов) и все или начальные тренировки проводились под тщательным наблюдением и в некоторых случаях выполнялись в стационарных условиях.

Эта рекомендация ограничена нехваткой знаний относительно оптимального метода физической реабилитации, интенсивности и продолжительности тренировок. Кроме того, методология контроля, механизмы улучшения симптомов, физических и функциональных возможностей остаются неясными, как и возможный эффект на прогноз заболевания. Тренировочные программы с физической нагрузкой следует внедрять в центрах, имеющих опыт ведения пациентов с ЛАГ и реабилитации тяжелых больных. Кроме того, пациенты должны получить медикаментозное лечение, соответствующее лучшим стандартам, находится в клинически стабильном состоянии перед включением в программу реабилитации.

6.3.1.2. Беременность, контрацепция и гормонозаместительная терапия в постменопаузальном периоде

Беременность по-прежнему ассоциирована со значительным уровнем летальности у пациентов с ЛАГ. Однако в последней публикации показано, что исход беременностей при ЛАГ улучшился, по крайней мере, в случае хорошо контролируемой ЛАГ, и в особенности у пациентов с долгосрочным ответом на терапию БКК [160]. За 3 года 13 центров, принимавших участие в исследовании, наблюдали 26 беременностей. Трое женщин (12%) умерли и у одной (4%) развилась ПЖ СН, явившаяся показанием к экстренной трансплантации комплекса сердце-легкие. Было зарегистрировано восемь абортов, два из которых спонтанные и шесть индуцированные. Шестнадцать беременностей (62%) завершились успешно, т.е. родились здоровые дети без осложнений. В исследовании, проведенном в пяти центрах США за период 1999-2009, было зарегистрировано 3 летальных исхода на 18 беременностей (17%) [161]. Эти данные нуждаются в подтверждении серий широкомасштабных исследований, прежде чем общие рекомендации избегать беременность у всех пациентов с ЛАГ будут пересмотрены. Нет единства во мнении относительно наиболее подходящего метода контрацепции. Барьерные методы контрацепции безопасны для пациента, но имеют непредсказуемый эффект. Применение препаратов, содержащих только прогестерон, такие как медросипрогестерона ацетат и этногестрел, является эффективным способом контрацепции и позволяет обойти возможные проблемы, связанные с приемом эстрогенсодержащих препаратов, особенно ассоциированных со старыми поколениями мини-пилей [162]. Следует напомнить, что АРЭ бозентан может снижать эффективность пероральных контрацептивов. Внутриматочная спираль с высвобождающимся левоноргестрелом также является эффективным средством, но постановка спирали иногда сопровождается вазовагальной

реакцией, которую пациенты с тяжелой ЛАГ могут плохо переносить [162]. Можно использовать два метода контрацепции. При возникновении беременности следует информировать пациентку о высоком риске беременности и обсудить ее прерывание. Пациентки, принявшие решение о продолжении беременности, должны получать специфическую терапию. Следует запланировать родоразрешение и обсудить совместное ведение между акушерами и командой докторов, ведущих пациентов с ЛАГ [163, 164].

Остается неясным целесообразно ли рекомендовать гормонозаместительную терапию в постменопаузальном периоде пациенткам с ЛАГ. При непереносимости симптомов менопаузы может обсуждаться гормонозаместительная терапия в сочетании с приемом пероральных антикоагулянтов.

6.3.1.3. Плановые оперативные вмешательства

Считается, что плановые хирургические вмешательства у пациентов с ЛАГ имеют высокий риск. Остается неясным какой вид анестезии предпочтителен, однако эпидуральная анестезия возможно переносится легче нежели общий наркоз [165-167]. Пациенты, получающие пероральную терапию, могут быть временно переведены на внутривенное или ингаляционное введение препаратов до восстановления глотания и всасывания пероральных лекарств.

6.3.1.4. Профилактика инфекций

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая в 7% случаев является причиной смерти [34]. Несмотря на отсутствие контролируемых клинических исследований, рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка.

6.3.1.5. Психосоциальная поддержка

ЛГ оказывает существенное влияние на психологическое, социальное (включая финансовое), эмоциональное и душевное состояние пациентов и их семей [168]. Специалисты, ведущие пациентов с ЛГ, должны иметь навыки и знания для оценки и решения всех этих задач совместно с коллегами в соответствующих областях, особенно в тяжелых ситуациях, т.е. с привлечением психиатров, клинических психологов, работников социального обеспечения и поддержки. Группы поддержки пациентов могут играть важную роль, поэтому следует рекомендовать больным вступать в подобные объединения. ЛГ является заболеванием, которое может значительно сокращать продолжительность жизни. В дополнение к психологической и социальной поддержке необходимо заранее планировать организацию ухода за больными и направление пациентов к специалистам паллиативного ухода при необходимости.

6.3.1.6. Приверженность терапии

Периодически необходимо проверять приверженность пациента терапии, поскольку лечение ЛАГ сложное и возможно спонтанное уменьшение объема терапии или ее изменение самим пациентом или врачами, не имеющими опыт в ведении больных с ЛГ.

6.3.1.7. Путешествия

Исследования с применением симуляции полета для определения потребности в кислородотерапии во время продолжительных авиаперелетов у пациентов с ЛАГ отсутствуют. Известный физиологический эффект гипоксии предполагает, что применение кислорода во время полета следует обдумать у пациентов III и IV ФК ВОЗ и давлении кислорода в артериальной крови <8 кПа (60 мм рт.ст.) [169]. Скорость потока 2 л/мин поднимает давление кислорода во вдыхаемом воздухе до его содержания при дыхании на уровне моря. Аналогично следует избегать пребывания в высокогорье >1500–2000 м без кислородной поддержки. Пациентам рекомендуется путешествовать с письменной информацией о ЛАГ и контактной информацией о центре ЛГ, находящегося поблизости к месту путешествия.

6.3.1.8. Генетическое консультирование

Следует предлагать генетическое консультирование отобранным пациентам с ЛАГ (подробно в Разделе 5.1.12) [26]. В связи с влиянием на психологическое состояние, которое может быть обусловлено положительными или отрицательными результатами, генетическое тестирование и консультации следует проводить в соответствии с местными правилами в условиях мультидисциплинарного подхода с возможностью обращения к специалистам по ЛАГ, консультантов генетиков, психологов и медицинских сестер. Пациенты и члены семьи, относящиеся к группе риска, могут хотеть узнать о наличии мутаций у них с целью планирования семьи. В настоящее время существуют несколько репродуктивных возможностей для пар, являющихся носителями мутации *BMPR2*, оставаться бездетными, не делать пренатальное генетическое тестирование (репродуктивный шанс), пройти пренатальную или преимплантационную генетическую диагностику [170], использовать донорскую половую клетку или усыновить ребенка.

6.3.2. Поддерживающая терапия

Рекомендации по поддерживающей терапии даны в таблице 17.

6.3.2.1. Пероральные антикоагулянты

У пациентов с ИЛАГ при посмертном исследовании часто встречаются тромбозы сосудов [171]. Были описаны нарушения в свертывающей и фибринолитической системе крови [172–174]. Эти изменения

Таблица 17

Рекомендации по поддерживающей терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Терапия диуретиками показана у пациентов с ЛАГ при наличии признаков ПЖ недостаточности и задержки жидкости	I	C	178
Постоянная длительная терапия O ₂ рекомендуется у пациентов с ЛАГ при снижении напряжения O ₂ в крови <8 кПа (60 мм рт.ст.) ^d	I	C	179
Терапия пероральными антикоагулянтами может обсуждаться у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ вследствие приема анорексигенов	IIb	C	84, 171, 175–177
У пациентов с ЛАГШ можно обсуждать коррекцию анемии и/или железодефицитного состояния	IIb	C	184
Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецептора ангиотензина-2, бета-блокаторов и ивабрадина не рекомендуется у пациентов с ЛАГ, если эти препараты не показаны для лечения сопутствующих заболеваний (т.е. высокого артериального давления, ишемической болезни сердца или левожелудочковой сердечной недостаточности)	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — смотри также рекомендации по ведению ЛАГ, ассоциированной с врожденными сердечными шунтами.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, O₂ — кислород, ПЖ — правый желудочек.

вместе с неспецифическими факторами риска венозных тромбозов, включая СН и иммобилизацию, представляют рациональное обоснование для применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ. Доказательства в пользу применения пероральных антикоагулянтов ограничены данными о пациентах с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, обусловленной приемом анорексигенов, обычно основаны на ретроспективных исследованиях, выполненных в одном центре [84, 171]. Результаты, полученные из регистров и РКИ, представляются гетерогенными и неубедительными [175–177]. Потенциальная польза использования пероральных антикоагулянтов при АЛАГ остается еще менее ясной. Как правило при отсутствии противопоказаний, пациенты, находящиеся на длительной терапии внутривенными простаноидами, получают антикоагулянты частично вследствие дополнительного фактора риска тромбоза, обусловленного наличием катетера. Роль новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ не известна. Дополнительная информация о АЛАГ дана в отдельных главах.

6.3.2.2. Диуретики

Декомпенсированная ПЖ СН ведет к задержке жидкости, повышению ЦВД, венозному застою в печени, асциту и периферическим отекам. И хотя нет РКИ по применению диуретиков при ЛАГ, клинический опыт показывает отчетливое улучшение симптоматики при использовании мочегонных у пациентов с перегрузкой жидкостью. Выбор диуретиков и дозирование может оставаться за врачом, ведущим пациентов с ЛАГ [178]. Добавление к терапии антагонистов альдостерона следует осуществлять одновременно с систематическим определением уровня электролитов в плазме крови. При использовании диуретиков важно мониторировать функцию почек и биохимические показатели крови для того, чтобы избежать гипокалиемию и преренальную недостаточность, возникающую при снижении внутрисосудистого объема крови.

6.3.2.3. Кислородотерапия

Известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению ЛСС у пациентов с ЛАГ, однако нет рандомизированных исследований, которые бы подтверждали, что длительное использование кислорода является полезным. У большинства пациентов с ЛАГ, за исключением больных с ВПС и системно-легочными шунтами, отмечается легкая гипоксемия в артериальной крови в покое, если только они не имеют открытое овальное окно. Было показано, что ингаляции кислорода в ночное время не меняют естественное течение тяжелых форм синдрома Эйзенменгера [179]. Рекомендации могут основываться на данных о пациентах с ХОБЛ; когда давление кислорода в артериальной крови соответствует <8 кПа (60 мм рт.ст.; или $<91\%$ сатурации кислорода в артериальной крови) пациентам советуют пользоваться кислородом до достижения давления кислорода в артериальной крови >8 кПа [169]. Кислородотерапия в амбулаторных условиях может быть назначена в случае улучшения симптоматики и коррекции десатурации при физической нагрузке.

6.3.2.4. Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты

Было показано, что дигоксин улучшает СВ в острых пробах, однако его эффективность при хроническом назначении не известна [180]. Дигоксин можно назначать для снижения частоты сердечных сокращений у пациентов с ЛАГ при развитии предсердных тахикардий.

Убедительные данные о пользе и безопасности ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов или ивабрадина у пациентов с ЛАГ отсутствуют.

6.3.2.5. Анемия и железодефицитное состояние

Дефицит железа часто встречается у пациентов с ЛАГ и был зарегистрирован у 43% пациентов

с ИЛАГ, 46% с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [181-183]. При всех данных нозологиях предварительные результаты исследований свидетельствуют, что железодефицитное состояние может быть связано со снижением толерантности к физической нагрузке и возможно с более высокой смертностью, независимо от наличия или тяжести анемии [181, 182, 184, 185]. Основываясь на этих данных, следует регулярно оценивать уровень железа у пациентов с ЛАГ и при обнаружении дефицита железа искать возможные причины. Пациентам с железодефицитным состоянием необходимо рекомендовать заместительную терапию препаратами железа. У пациентов с ЛАГ может быть нарушено всасывание железа при пероральном приеме, поэтому в некоторых исследованиях предлагалось предпочтительно внутривенное введение препаратов железа [181, 184, 186]. Однако не хватает контролируемых исследований.

6.3.3. Специфическая медикаментозная терапия

6.3.3.1. Блокаторы кальциевых каналов

Было неоднократно признано, что только незначительное количество пациентов с ИЛАГ, имеющих положительный ответ при остром тесте с вазодилаторами (табл. 11) во время проведения КПКС, хорошо отвечают на терапию БКК [84, 85]. В опубликованных исследованиях преимущественно применялись такие БКК, как нифедипин, дилтиазем, и амлодипин, с особым акцентом на нифедипин и дилтиазем [84, 85]. Выбор БКК основан на исходной частоте сердечных сокращений пациента, с предпочтением нифедипина или амлодипина при относительной брадикардии и дилтиазема при склонности к тахикардии. Суточная доза препаратов, эффективность при ИЛАГ которых была показана, достаточно высока и составляет: 120-240 мг для нифедипина, 24-720 мг для дилтиазема и до 20 мг для амлодипина. Начинать терапию рекомендуется с низкой дозы, т.е. 30 мг медленно высвобождающегося нифедипина два раза в день или 60 мг дилтиазема три раза в день (т.р.д.) или 2,5 мг амлодипина один раз в день, и в дальнейшем осторожно и постепенно увеличивать дозировку до максимально переносимой. Ограничивающими факторами в повышении дозы обычно являются системная гипотензия и отеки нижних конечностей. Пациентов с ИЛАГ, которые имеют соответствующие положительному вазореактивному ответу критерии и получают БКК, следует тщательно наблюдать и оценивать эффективность и безопасность, с полным обследованием через 3-4 месяца терапии, включая проведение КПКС.

Если у пациента отсутствует адекватный ответ на терапию, определяемый как достижение I или II ФК ВОЗ и значительное улучшение гемодинамических показателей (практически нормализация),

Таблица 18

Рекомендации по терапии БКК у пациентов с положительным ответом на острый ВРТ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендуется применение высоких доз БКК у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, имеющих положительный ответ на острый ВРТ	I	C	84, 85
Тщательное наблюдение с полным повторным обследованием через 3-4 месяца от начала терапии (включая КПКС) рекомендуется у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, получающих терапию высокими дозами БКК	I	C	84, 85
Продолжение терапии высокими дозами БКК рекомендуется у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, состояние которых соответствует I или II ФК (ВОЗ) со значительным улучшением гемодинамики (практически нормализацией)	I	C	84, 85
У пациентов, состояние которых соответствует III или IV ФК (ВОЗ) или если у пациентов не наблюдается значимого улучшения гемодинамики (практически нормализации) на фоне терапии высокими дозами БКК, рекомендуется начинать ЛАГ-специфическую терапию	I	C	84, 85
Высокие дозы БКК не показаны пациентам, у которых ВРТ не проводился или с отрицательным результатом ВРТ. Хотя стандартные дозы БКК назначаются по другим показаниям (например, феномен Рейно)	III	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БКК — блокатор кальциевых каналов, ВРТ — вазореактивный тест, ЛЛАГ — лекарственно индуцированная ЛАГ, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ПЖ — правый желудочек, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

то в таком случае следует вводить дополнительные препараты для лечения ЛАГ. В некоторых случаях требуется комбинация БКК и одобренных ЛАГ препаратов, потому как при попытке отмены БКК происходит дальнейшее клиническое ухудшение состояния. Пациентам, которым не выполнялся ВРТ, или больным с отрицательным тестом не следует назначать БКК из-за возможных тяжелых побочных эффектах (например, гипотензия, синкопе и ПЖ недостаточность) [187].

По всей видимости, вазореактивная чувствительность не является предиктором долгосрочного благоприятного ответа на терапию БКК у пациентов с ЛАГ при наличии СЗСТ, ВИЧ, порто-пульмональной ЛГ (ППЛГ) и ВОБЛ [188, 189].

Рекомендации по терапии БКК представлены в таблице 18. Для конкретно утвержденных доз препаратов, пожалуйста, обратитесь к обновленной официальной информации инструкции.

6.3.3.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы эндотелина была обнаружена как в плазме, так и в ткани легких у пациентов с ЛАГ [190]. И хотя, остается не ясным является ли повышение уровня эндотелина-1 причиной или следствием ЛГ [191], эти данные поддерживают заметную роль системы эндотелина в патогенезе ЛАГ [192]. Эндотелин-1 приводит в действие вазоконстрикторные и митогенные эффекты, связываясь с двумя особыми изоформами рецепторов гладкомышечных клеток сосудов легких, эндотелиновыми рецепторами типа А и В. Характеристика РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов, взаимодействующих с путем эндотелина, представлена в Web таблице VIA.

Амбризентан

Амбризентан является АРЭ, который преимущественно связывается с эндотелиновым рецептором типа А. Амбризентан был изучен в пилотном исследовании [193] и двух крупных РКИ, продемонстрировавших эффективное влияние на симптоматику, физические возможности, гемодинамику и время до клинического ухудшения у пациентов с ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ и ВИЧ-инфекцией [194]. Доля патологических отклонений в биохимических показателях функции печени колеблется от 0,8 до 3%. В США ежемесячный контроль лабораторных показателей функции печени не является обязательным [195]. На фоне использования амбризентана увеличивалась распространенность периферических отеков.

Бозентан

Бозентан является пероральным активным антагонистом эндотелиновых рецепторов А и В типа и первой синтезированной молекулой этого класса. Бозентан был исследован при ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с СЗСТ, и синдроме Эйзенменгера)

в шести РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY и COMPASS 2), которые продемонстрировали улучшение толерантности к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамики, ЭхоКГ и доплерографических показателей и увеличение времени до клинического ухудшения [196-200]. Повышение концентрации печеночных аминотрансфераз регистрировалось приблизительно у 10% пациентов, было дозозависимым и обратимым после снижения дозы или отмены препарата. В связи с этим, пациентам, получающим бозентан, следует рекомендовать ежемесячный контроль лабораторных показателей функции печени.

Мацитентан

АРЭ мацитентан был изучен в управляемом событиях РКИ [201]: 742 пациента с ЛАГ получали маци-

тентан в дозах 3 или 10 мг по сравнению с группой плацебо в среднем в течение 100 недель. В качестве первичной конечной точки было взято время от начала терапии до первого случая композитной конечной точки, такой как смерть, предсердная септотомия, пересадка легких, инициация терапии простаноидами с внутривенным или подкожным путем введения или ухудшение течения ЛАГ. На фоне терапии мацитентаном значительно уменьшалась частота достижения композитной конечной точки заболеваемости и летальности среди пациентов с ЛАГ и также увеличивались физические возможности. Положительные эффекты наблюдались как среди пациентов, не получавших до включения никакой терапии, так и тех, кто уже принимал ЛАГ-специфические препараты. Не было зарегистрировано случаев гепатотоксичности, однако снижение уровня гемоглобина ≤ 8 г/дл отмечалось у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана.

6.3.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы

Ингибирование циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) путем деградации энзима фосфодиэстеразы 5 типа приводит к вазодилатации через путь ОА/цГМФ в местах экспрессии данного фермента. Поскольку сосуды легких имеют значительное количество фосфодиэстеразы 5 типа, потенциальная клиническая польза ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5) была исследована у больных с ЛАГ. Кроме того, ИФДЭ-5 показывают антипролиферативные эффекты [202, 203]. Все три препарата ИФДЭ-5, одобренные для лечения эректильной дисфункции, силденафил, тадалафил и варденафил, вызывают значительную вазодилатацию сосудов легких с максимальным эффектом, наблюдаемым через 60, 75-90 и 40-45 минут, соответственно [204]. Характеристика РКИ, в которых использовали ЛАГ-специфические препараты, взаимодействующие с путем ОА (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), ФДЭ-5) представлены в Web таблице VIВ.

Силденафил

Силденафил пероральный препарат, мощно и селективно блокирующий фосфодиэстеразу 5 типа. Четыре РКИ с участием пациентов с ЛАГ, получавших силденафил, подтвердили благоприятные результаты на физические возможности, симптоматику и/или гемодинамику [205-208]. В РКИ, оценивающим эффект добавления силденафила к эпопростенолу, после 12 недель терапии было зарегистрировано улучшение результатов Т6МХ и увеличение времени до клинического ухудшения. Известно, что в этом исследовании семеро пациентов умерли, и все они были в группе, получавшей плацебо [209]. К применению одобрена доза силденафила 20 мг т.р.д. Большинство побочных эффектов силденафила легкой степени

или умеренной и преимущественно связаны с вазодилатацией (головная боль, носовое кровотечение). Опираясь на данные фармакокинетики, была предложена внутривенная лекарственная форма силденафила [210] в качестве “моста” для пациентов с ЛАГ, которые длительное время находились на пероральной терапии и временно не могут глотать таблетки.

Тадалафил

Тадалафил является селективным ИФДЭ-5 типа, который принимается один раз в день. РКИ при участии 406 пациентов с ЛАГ (53% на исходной терапии бозентаном), получавших тадалафил в дозе 2,5, 10 и 20 мг/сут., показало благоприятные эффекты на толерантность к физической нагрузке, симптоматику, гемодинамику и время до клинического ухудшения на фоне максимальной дозировки [211]. Профиль побочных эффектов был сходным с силденафилом.

Варденафил

Варденафил также относится к группе ИФДЭ-5 типа и принимается два раза в день. В РКИ с 66 пациентами с ЛАГ, не получавшими никакой ЛАГ-специфической терапии до включения в исследование, было достигнуто улучшение физических возможностей, гемодинамики и увеличение времени до клинического ухудшения на фоне терапии варденафилом в дозе 5 мг два раза в день [212]. Профиль побочных эффектов был сходным с силденафилом.

Риосигуат

Тогда как ИФДЭ-5 типа, такие как силденафил, тадалафил и варденафил, усиливают путь ОА-цГМФ путем замедления деградации цГМФ, стимуляторы рГЦ увеличивают продукцию цГМФ [213]. Более того, доклинические исследования с использованием стимуляторов рГЦ на разных животных моделях показали антипролиферативные и антиремоделинговые свойства этого препарата.

РКИ [214] с участием 443 пациентов с ЛАГ (44% и 6% на исходной терапии АРЭ или простаноидами, соответственно), получавших риосигуат до 2,5 мг т.р.д., продемонстрировало положительные эффекты на физические возможности, гемодинамику, ФК ВОЗ и время до клинического ухудшения. Увеличение физических возможностей так же отмечалось и у пациентов, получавших исходно специфическую терапию ЛАГ. Наиболее частым серьезным побочным эффектом в группе плацебо и группе больных, получавших 2,5 мг риосигуата т.р.д., был синкопе (4% и 1%, соответственно). Сочетание риосигуата и ИФДЭ-5 типа противопоказано вследствие гипотензии и других значимых побочных эффектов, зарегистрированных в открытой базе РКИ [215].

6.3.3.4. Аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина

Простациклин преимущественно синтезируется эндотелиальными клетками и обладает мощными

вазодилатирующим действием на все сосудистые бассейны. Это вещество является самым сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и также, вероятно, обладает цитопротективной и антипролиферативной активностью [216]. У пациентов с ЛАГ отмечается нарушение регуляции метаболического пути простациклина, что было оценено по снижению экспрессии простациклин-синтазы в ЛА и уровню метаболитов простациклина в моче [217]. Клиническое применение простациклинов у пациентов с ЛАГ было продолжено после синтеза стабильных аналогов, обладающих другими фармакокинетическими свойствами, но разделяющих качественно схожие фармакодинамические эффекты. Характеристика РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов, взаимодействующих с путем простациклина (простаноиды и агонисты рецепторов простациклина IP) представлены в Web таблице VIC.

Берапрост

Берапрост является первым химически стабильным пероральным аналогом простациклина. РКИ [218], проведенное в Европе, и второе РКИ в США [219] продемонстрировали улучшение переносимости физической нагрузки, которое сохранялось до 3-6 месяцев. Не было отмечено улучшения показателей гемодинамики или долгосрочного исхода. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, ощущение приливов, боль в области челюсти и диарея.

Эпопростенол

Эпопростенол (синтетический простациклин) имеет короткий период полураспада (3-5 мин) и сохраняет стабильность при комнатной температуре только в течение 8 часов; препарат необходимо охлаждать и для его использования требуется установка постоянной инфузионной помпы и катетера туннельного типа. Эффективность постоянного внутривенного введения эпопростенола была изучена в трех "слепых" РКИ у пациентов III и IV ФК ВОЗ с ИЛАГ [220, 221] и ЛАГ, ассоциированной со склеродермическим спектром заболеваний [222]. Эпопростенол улучшает симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамику при обеих нозологиях ЛАГ, и это является единственным лечением, которое снижает летальность при ИЛАГ по данным одного РКИ [221]. Мета-анализ общей смертности в трех РКИ [220-222] с применением эпопростенола показал снижение риска летального исхода на 70%. Долгосрочное сохранение эффективности было продемонстрировано [96, 107] у пациентов с ИЛАГ и АЛАГ [223-225], и у больных с неоперабельной ХТЭЛГ [226].

Терапию эпопростенолом начинают с дозировки 2-4 нг/кг/мин, с повышением дозы, которое лимитируется побочными эффектами (приливы, головная боль, диарея, боль в ногах). Оптимальная дозировка

варьирует у пациентов индивидуально, в большинстве случаев в пределах 20-40 нг/кг/мин [96, 107].

Серьезные побочные действия связаны с системой доставки и включают дисфункцию помпы, инфекционные осложнения в месте введения препарата, обструкцию катетера и сепсис. Были предложены рекомендации по профилактике инфекций, ассоциированных с наличием центрального венозного катетера [227]. Следует избегать внезапного прекращения инфузии эпопростенола, так как у некоторых больных это может привести к кризу ЛГ с клиникой ухудшения и даже смерти. Термостабильная лекарственная форма эпопростенола также доступна, она обычно не требует охлаждающих пакетов и сохраняет стабильность более 8-12 часов [228].

Илопрост

Илопрост является химически стабильным аналогом простациклина, который доступен в виде инфузии для внутривенного введения, перорального использования и аэрозоли. Ингаляционная форма илопроста была исследована в одном РКИ, в котором повторяющиеся ингаляции илопроста (от шести до девяти в день, 2,5-5 мкг на одну ингаляцию, в среднем 30 мкг/сут.) сравнивались с ингаляцией плацебо у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [229]. В исследовании было зарегистрировано повышение физических возможностей и улучшение симптоматики, ЛСС и клинических событий у включенных больных. Во втором РКИ с участием 60 пациентов, уже получавших терапию бозентаном, отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке ($p < 0,051$) у пациентов, рандомизированных в группу добавления к исходной терапии ингаляций илопроста по сравнению с группой плацебо [230]. Другое похожее исследование было досрочно остановлено из-за отсутствия положительных эффектов [231]. В целом пациенты хорошо переносят ингаляции илопроста с наиболее частыми побочными эффектами в виде приливов и боли в нижней челюсти. Длительное внутривенное введение илопроста сопоставимо по эффективности с эпопростенолом по данным исследований на небольших группах пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [232]. Эффекты перорального использования илопроста не были оценены у пациентов с ЛАГ.

Трепростинил

Трепростинил является трициклическим бензидиновым аналогом эпопростенола с достаточно стабильной химической структурой, чтобы использоваться при комнатной температуре. Эти характеристики позволяют назначать препарат внутривенно и подкожно. При подкожном использовании трепростинил можно вводить с помощью микроинфузионной помпы или маленького подкожного катетера. Эффекты трепростинила были изучены в РКИ и характеризовались улучшением физических способностей, гемодинамики и симптоматики [233].

Наибольшее улучшение толерантности к физическим нагрузкам наблюдалось у исходно более тяжелых пациентов и больных, которые переносили дозировку препарата на уровне наибольшего квартиля ($>13,8$ нг/кг/мин). Боль в месте инфузии была наиболее частым побочным эффектом трепростинила, которая приводила к прекращению лечения в 8% случаев и ограничивала повышение дозировки у такой же пропорции больных [233]. Подкожное введение трепростинила начинали в дозе 1-2 нг/кг/мин со скоростью повышения дозировки, лимитируемой побочными эффектами (боль в месте введения, приливы, головная боль). Оптимальная дозировка индивидуальна для каждого пациента, но в большинстве случаев варьирует между 20 и 80 нг/кг/мин. Было выполнено РКИ с применением внутривенного трепростинила у пациентов с ЛАГ, но включение в это исследование было прекращено из-за соображений безопасности после того, как 45 (36%) от запланированных 126 больных были рандомизированы [234]. Результаты исследования, полученные на основании данных 31 выживших (25%) после фазы рандомизации (23 пациентов получали активный препарат и 8 плацебо) сочли ненадежными. Дозировка трепростинила превышает дозировку внутривенного эппростенола в два-три раза [235, 236].

В РКИ с использованием ингаляционной формы трепростинила у пациентов с ЛАГ, находящихся на базовой терапии бозентаном или силденафилом, было продемонстрировано увеличение дистанции прохождения в Т6МХ на 20 м на фоне максимальной дозировки и на 12 м на фоне самой низкой дозы препарата, снижение уровня NT-proBNP и улучшение качества жизни [237].

Пероральное применение трепростинила было изучено в двух РКИ у пациентов с ЛАГ, получавших исходно бозентан и/или силденафил, и в обоих исследованиях первичная конечная точка, Т6МХ не достигла статистической значимости [238, 239]. В дополнительном РКИ у пациентов, не получавших ЛАГ-специфическую терапию, отмечалось увеличение дистанции прохождения в Т6МХ на 26 м на фоне максимальной дозировки и на 17 м на фоне наименьшей дозы препарата [240].

Селексипаг

Селексипаг является пероральным селективным агонистом IP рецепторов простагличина. Хотя селексипаг и его метаболиты имеют схожие механизмы действия с эндогенным простагличлином (агонизм IP рецепторам), они химически отличаются от простагличина, обладая другими фармакологическими свойствами. В пилотном РКИ у пациентов с ЛАГ

Таблица 19

**Рекомендации по эффективности монотерапии ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ).
Последовательность определяется фармакологической группой, рейтингом и по алфавиту**

Терапия ФК II ВОЗ			Класс рекомендаций ^а — уровень доказательности ^б					Ссылки ^с	
			ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ				
Блокаторы кальциевых каналов			I	C ^d	I	C ^d	-	-	84, 85
АРЭ	Амбризентан		I	A	I	A	IIb	C	194
	Бозентан		I	A	I	A	IIb	C	196-200
	Мацитентан ^е		I	B	I	B	IIb	C	201
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил		I	A	I	A	IIb	C	205-208
	Тадалафил		I	B	I	B	IIb	C	211
	Варденафил ^g		IIb	B	IIb	B	IIb	C	212
Стимуляторы Гц	Риоцигуат		I	B	I	B	IIb	C	214
Аналоги PGI ₂	Эпопростенол	Внутривенный ^е	-	-	I	A	I	A	220-222
	Илопрост	Ингаляционный	-	-	I	B	IIb	C	229-231
		Внутривенный ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232
		Трепростинил	Подкожный	-	-	I	B	IIb	C
	Ингаляционный ^g	-	-	I	B	IIb	C	237	
		Внутривенный ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
	Пероральный ^g	-	-	IIb	B	-	-	238-240	
Берапрост ^g		-	-	IIb	B	-	-	218	
Агонисты рецепторов IP	Селексипаг (пероральный) ^g		I	B	I	B	-	-	241, 248

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — только у пациентов с положительным ответом на острый вазореактивный тест — класс I, для идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ вследствие приема лекарств; класс IIa, для состояний ассоциированных с ЛАГ, ^e — время до клинического ухудшения является первичной конечной точкой РКИ или препараты, на фоне терапии которыми было продемонстрировано снижение смертности от всех причин, ^f — у пациентов, которые не переносят подкожное введение препарата, ^g — данный препарат не одобрен ЕМА на время публикации данных рекомендаций.

Сокращения: ЕМА — Европейское медицинское агентство, АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

(находящихся на стабильной терапии АРЭ и/или ИФДЭ-5 типа) регистрировалось снижение ЛСС спустя 17 недель терапии селексипагом [241]. В третьей фазе РКИ, управляемого наступлением событий, и включавшем 1156 пациентов [248], монотерапия селексипагом или добавление селексипага к моно- или комбинированной терапии АРЭ и/или ИФДЭ-5 типа снижала на 40% (отношение рисков 0,60, $p < 0,001$) комбинированную заболеваемость и конечную точку, летальность (включая смертность от всех причин, госпитализацию в связи с ухудшением течения ЛАГ, ухудшение течения ЛАГ, потребовавшее трансплантации легких или предсердной септотомии, начала парентеральной терапии простаноидами или постоянной кислородотерапии из-за ухудшения течения ЛАГ и прогрессирования заболевания). Рекомендации об эффективности монотерапии ЛАГ-специфическими препаратами представлены в таблице 19.

6.3.3.5. Экспериментальные препараты и стратегии

Несмотря на прогресс в лечении ЛАГ функциональное ограничение и выживаемость пациентов остаются неудовлетворительными. Хорошо известны три пути, которые вносят вклад в патогенез ЛАГ: путь эндотелина, ОА и простагличина. Препараты, влияющие на эти пути, такие как АРЭ, ИФДЭ-5 типа и простаноиды, хорошо изучены в клинической практике. С целью улучшения симптоматики и прогноза осуществляется поиск дополнительных терапевтических стратегий, которые бы воздействовали на иные патобиологические изменения. Неудовлетворительные результаты были получены при исследовании трех путей с использованием следующих препаратов: вазоактивный интестинальный пептид в ингаляционной форме, ингибиторы тирозинкиназы (ингибиторы фактора роста, высвобождающегося из тромбоцитов) и антагонисты серотонина. На ранней стадии разработки находятся следующие вещества: ингибиторы ρ -киназы, ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибиторы ангиопоэтина-1 и ингибиторы эластазы. Стратегии генной терапии тестируются на животных моделях. Доказана эффективность клеточной терапии в монокроталиновой модели ЛАГ у крыс и в настоящее время проводится доказательство правильности концепции и поиск дозы у пациентов с ЛАГ. Благоприятный эффект был получен в результате денервации ЛА с помощью катетерной радиочастотной абляции в противоречивом исследовании [242, 243].

6.3.4. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия с одновременным использованием двух и более препаратов из разных классов успешно применяется при лечении системной артериальной гипертензии и СН. Эта стратегия привлекательна и для ведения пациентов с ЛАГ,

поскольку три различных сигнальных пути, вовлеченных, как известно, в патогенез заболевания, могут быть мишенями для специфических препаратов: путь простагличина (простаноиды), путь эндотелина (АЭР) и путь ОА (ИФДЭ-5 типа и стимулятор рГЦ).

Растет опыт применения комбинированной терапии и недавно был опубликован мета-анализ шести РКИ, посвященный изучению комбинированной терапии у 858 пациентов [244] по сравнению с контрольной группой. На фоне комбинированной терапии снижался риск клинического ухудшения (относительный риск (ОР) 0,48 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,26, 0,91), $p = 0,023$), увеличивалась дистанция прохождения в Т6МХ на 22 м и снижалось среднее ДЛА, ДПП и ЛСС. Частота серьезных нежелательных явлений была схожей в двух группах (ОР 1,17 (95% ДИ 0,40, 3,42), $p = 0,77$). Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым. Тем не менее, частота летальных исходов в РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов относительно низкая и для достижения статистической значимости может потребоваться выборка, состоящая из нескольких тысяч пациентов [244].

Комбинированное лечение может быть назначено последовательно или вначале (авансом).

Наиболее распространенным подходом в РКИ и клинической практике является последовательная комбинированная терапия: от монотерапии переходят к добавлению второго, а затем и третьего препарата при отсутствии неадекватных клинических результатов или ухудшении. Следует использовать структурированный план для оценки клинических результатов при осуществлении, так называемой, целевой терапии, лечебной стратегии, использующей известные прогностические маркеры в качестве целей терапии. Терапия считается адекватной, если достигнуты цели. Ключевое отличие целевой терапии от неструктурированного подхода в том, что пациенты, достигнувшие стабильного состояния или даже незначительного улучшения, могут получать дополнительную терапию, если цели лечения не достигнуты. В стратегии целевого лечения используются разные цели, включая ФК ВОЗ I и II, нормализация СИ в покое и/или концентрации NT-proBNP в плазме крови. Результаты недавнего исследования подтверждают лучший прогноз у пациентов, достигающих эти цели, по сравнению с менее успешными больными [97].

Рекомендации и доказательство использования специфических препаратов исходно в комбинации и последовательной комбинированной терапии ЛАГ согласно ФК ВОЗ приведены в таблице 20 и таблице 21, соответственно.

Обоснование изначальной или заблаговременной комбинированной терапии основывается на известной летальности при ЛАГ, которая напоминает смер-

Таблица 20

Рекомендации по эффективности начальной комбинированной лекарственной терапии ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ).

Последовательность препаратов представлена по рейтингу

Терапия	Класс рекомендации ^a — уровень доказательности ^b						Ссылки ^c
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ		
Амбризентан + тадалафил ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Другой БЭР + ИФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C	
Бозентан + силденафил + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Бозентан + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Другой АРЭ или ИФДЭ-5 + п/к трепростинил			IIb	C	IIb	C	
Другой АРЭ или ИФДЭ-5 + другой в/в аналог простагличина			IIb	C	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. ^d — время до клинической неудачи определено в качестве первичной конечной точки РКИ или препараты, применение которых продемонстрировало снижение летальности от всех причин (установлено в результате проспективного исследования).

Сокращения: АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, в/в — внутривенный, ИФДЭ-5 типа — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, п/к — подкожный, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

ность при многих злокачественных новообразованиях, а также факте о том, что при лечении злокачественных опухолей и критических состояний (СН, злокачественное течение артериальной гипертензии) не применяется пошаговый подход, а напротив, используется упреждающая комбинированная терапия. Опыт применения исходной комбинированной терапии был опробован в небольшом РКИ BREATHE-2 (Web табл. VID), которое не показало какой-либо значимой разницы между пациентами, получавшими комбинацию эпопростенола и бозентана, и больными, находящимися на терапии только эпопростенолом [198]. В недавно завершившемся исследовании проводилось сравнение эффекта монотерапии эпопростенолом у подобранной исторической контрольной группы с результатами исходно комбинированной терапии эпопростенола и бозентана у 23 пациентов, не получавших до этого никакой ЛАГ-специфической терапии [245]. В этом исследовании было продемонстрировано статистически достоверное снижение ЛСС в группе с исходно комбинированной терапией, однако, гемодинамический эффект не преобразовался в статистически достоверную разницу в выживаемости или выживаемости при отсутствии необходимости в трансплантации. Пилотное исследование исходной трехкомпонентной комбинированной терапии у 19 пациентов III и IV ФК

Таблица 21

Рекомендации по эффективности последовательной комбинированной лекарственной терапии для ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ).

Последовательность определена рейтингом и алфавитным порядком

Терапия	Класс рекомендации ^а — уровень доказательности ^б						Ссылки ^в
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ		
Мацитентан в дополнение к силденафилу ^д	I	B	I	B	IIa	C	201
Риоцигуат в дополнение к бозентану	I	B	I	B	IIa	C	214
Селексипаг ^а в дополнение к АРЭ и/или ИФДЭ-5 ^д	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Силденафил в дополнение к эпопростенолу	-	-	I	B	IIa	B	209
Трепростинил ингаляционный в дополнение к силденафилу или бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Илопрост ингаляционный в дополнение к бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Тадалафил в дополнение к бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Амбризентан в дополнение к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Бозентан в дополнение к эпопростенолу	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Бозентан в дополнение к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Силденафил в дополнение к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Риоцигуат в дополнение к силденафилу или другому ИФДЭ-5	III	B	III	B	III	B	215

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — время до клинического ухудшения определено в качестве первичной конечной точки РКИ или препараты, применение которых продемонстрировало снижение летальности от всех причин (установлено в результате проспективного исследования), ^e — данный препарат не одобрен ЕМА на время публикации данных рекомендаций.

Сокращения: ЕМА — Европейское медицинское агентство, АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

ВОЗ показало предварительные данные о долгосрочной пользе упреждающей комбинированной терапии с применением трех препаратов у пациентов с тяжелой ЛАГ [246]. В недавнем многоцентровом многонациональном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Web табл. VID) сравнивали монотерапию

тадалафилом в качестве препарата первой линии или монотерапию амбризентаном с упреждающей комбинированной терапией тадалафила и амбризентана у первичных пациентов с ЛАГ II и III ФК [247]. Первичной конечной точкой была определена совокупность нежелательных событий (включая смерть, госпитализацию, прогрессирование ЛАГ и неудовлетворительный клинический статус). Исследование было успешным со снижением на 50% событий в группе комбинированной терапии. В дополнение было отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, частоте удовлетворительно клинического ответа на терапию и снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови [247].

6.3.5. Лекарственные взаимодействия

Значимые лекарственные взаимодействия с ЛАГ-специфическими препаратами указаны в Web таблице VII. В данной таблице отражены важные известные взаимодействия препаратов, но в нее не включены теоретические неисследованные взаимодействия, которые могут быть клинически значимыми. Кроме того, необходимо ознакомиться с обновленной официальной инструкцией к применению каждого препарата.

Бозентан является индуктором изоэнзимов CYP3A4 и CYP2C9 цитохрома P450. Плазменные концентрации лекарств, метаболизирующихся этими изоэнзимами, будут снижены при совместном назначении с бозентаном. Бозентан также метаболизируется этими энзимами, поэтому их ингибирование может привести к повышению концентрации бозентана в плазме. В дополнение к взаимодействиям, представленным в Web таблице VII, комбинация мощного ингибитора CYP3A4 (кетконазола, ритонавира) и/или ингибитора CYP2C9 (т.е. амиодарона, флуконазола) с бозентаном противопоказана, поскольку может вызвать значительное повышение уровня бозентана в плазме крови. Теоретически возможно взаимодействие с итраконазолом, такролимусом, сиролимусом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбитоном, дапсоном и зверобоем.

Силденафил метаболизируется изоэнзимами CYP3A4 (главный путь) и CYP2C9 (второстепенный путь) цитохрома P450. Биодоступность силденафила повышается, а выведение снижается при совместном использовании с CYP3A4 субстратами и ингибиторами и CYP3A4 субстратами в сочетании с бета-адреноблокаторами. Индукторы CYP3A4, такие как карбамазепин, рифампицин и звербой могут приводить к значительному уменьшению уровню силденафила. Концентрация силденафила умеренно повышается при употреблении свежего сока грейпфрута, который является слабым ингибитором CYP3A4. Необходимо быть внимательными при совместном назначении ЛАГ-специфической терапии и антигипертензивных

препаратов, таких как бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и т.д., чтобы избежать избыточной системной гипотензии.

6.3.6. Баллонная предсердная септотомия

Создание внутрисердечного право-левого шунта может разгрузить правые камеры сердца и увеличить преднагрузку ЛЖ и МОК [253, 254]. Кроме того, эта процедура улучшает системный транспорт кислорода несмотря на десатурацию артериальной крови [253] и снижает гиперреактивность симпатической нервной системы. Рекомендуется техника дозированной баллонной дилатации при предсердной септотомии, которая дает эквивалентное улучшение гемодинамики и симптоматики и имеет более низкий риск по сравнению с оригинальной техникой нанесения разреза. Остальные методики считаются экспериментальными [255].

Тщательная стратификация риска обеспечивает низкую летальность. Следует избегать выполнения баллонной предсердной септотомии (БПС) у крайне тяжелых пациентов, исходно имеющих среднее ДПП >20 мм рт.ст. и сатурацию O₂ в покое <85%. Пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию, которая может включать предварительную подготовку с применением внутривенных инотропных препаратов до принятия решения о выполнении БПС. В опубликованных работах говорится о пользе БПС у пациентов с IV ФК ВОЗ с ПЖ СН рефрактерной к медикаментозной терапии или с тяжелыми синкопальными состояниями [253, 254]. БПС может обсуждаться у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации с неудовлетворительным клиническим ответом на максимальную медикаментозную терапию или при недоступности лекарственного лечения. Проведенные исследования демонстрируют увеличение СИ и снижение ДПП в сочетании с улучшением результатов Т6МХ [253, 254]. Влияние БПС на долгосрочную выживаемость не было изучено в РКИ [253, 254]. БПС следует относить к паллиативной процедуре или “мостом” к последующей трансплантации, она должна проводиться только в центрах, имеющих опыт выполнения БПС [256]. Поскольку БПС выполняется крайне редко, то она не включена в алгоритм лечения (рис. 2).

6.3.7. Декомпенсированная правожелудочковая СН

6.3.7.1. Лечение в отделении интенсивной терапии

Пациентам с ЛГ может потребоваться лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по поводу сопутствующей патологии (включая большие хирургические вмешательства), ПЖ недостаточности или обоих состояний. По данным из Франции смертность пациентов с ЛАГ, госпитализированных в ОИТ, достигала 41% [257], подчеркивая неблагоприятный прогноз. Поэтому, пациенты с ЛАГ, нуждающиеся

в лечении в ОИТ, должны наблюдаться в специализированных центрах условиях всякий раз при любой возможности. Базовый мониторинг включает наблюдение за витальными функциями (частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела и сатурация O_2), диурез, центральное венозное давление, сатурация O_2 венозной крови из центральной вены и уровень лактата крови. Сочетание низкой центральной венозной сатурации O_2 (<60%) с растущей концентрацией лактата и низким или отсутствием диуреза свидетельствует о надвигающейся ПЖ СН. При определенных обстоятельствах может потребоваться катетеризация правых камер сердца для тщательного мониторинга гемодинамики. Основные принципы ведения пациентов с ЛГ и ПЖ недо-

статочностью в ОИТ включают в себя коррекцию триггерных факторов (таких как анемия, нарушения ритма, инфекции или сопутствующая патология), оптимизация водного баланса (обычно с помощью внутривенного введения диуретиков), уменьшение постнагрузки ПЖ (обычно с помощью парантерального введения аналогов простаглицлина, но иногда так же с применением других ЛАГ-специфических препаратов), улучшение МОК инотропами (добутина является предпочитаемым инотропом для лечения ПЖ недостаточности) и поддержание системного артериального давления вазопрессорами при необходимости [258-260]. Следует избегать интубации пациентов с ПЖ недостаточностью, т.к. она часто заканчивается гемодинамическим коллапсом.

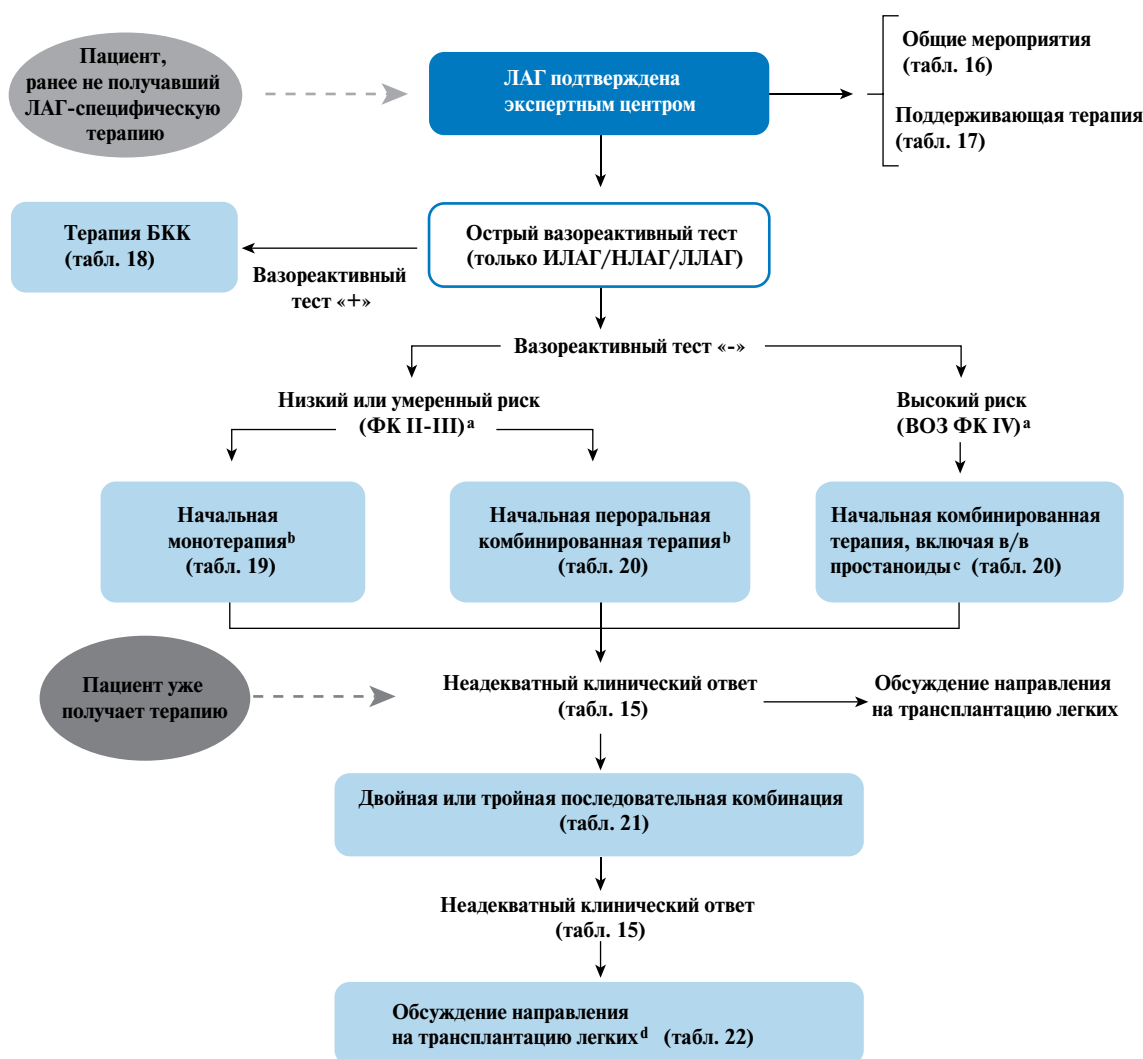


Рис. 2. Алгоритм лечения ЛАГ, основанный на доказательной медицине (только для пациентов 1 группы; см. описание в тексте).

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЛЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств, НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, в/в — внутривенный, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ПА — аналоги простаглицлина, ФК ВОЗ — функциональный класс Всемирная организация здравоохранения.

Примечание: ^a — некоторых пациентов III ФК ВОЗ можно отнести к группе высокого риска (табл. 13), ^b — начальная терапия амбризентан + тадалафил продемонстрировала превосходство перед начальной монотерапией амбризентаном или тадалафилем в отношении отсрочки клинической неудачи, ^c — следует отдавать предпочтение внутривенному эппростенолу, так как его применение привело к снижению 3-х месячной летальности у пациентов с ЛАГ высокого риска так же в качестве монотерапии, ^d — так же обсудить выполнение баллонной аtriосептотомии.

6.3.7.2. Поддержка правого желудочка

Применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) следует рассматривать у отобранных пациентов с ЛГ и ПЖ недостаточностью. Вено-венозное подключение может улучшить оксигенацию, но оно не разгружает ПЖ, что делает такой подход не подходящим для данной популяции пациентов. Две базовые стратегии определяют применение ЭКМО у пациентов с ЛГ и ПЖ недостаточностью: “мост” до достижения восстановления и “мост” к трансплантации. Были опубликованы несколько работ о концепции восстановления [261], которая целесообразна только у пациентов с ясной стратегией терапии и реальным шансом восстановления. Однако есть несколько публикаций об успешном использовании ЭКМО в качестве “моста” до трансплантации, особенно при применении у пациентов, находящихся в сознании [261-263]. Альтернативный подход включает подключение безпомпового устройства к легочному кровотоку [264, 265]. Все эти процедуры доступны исключительно в высокоспециализированных центрах.

6.3.8. Трансплантация

Появление таргетной терапии тяжелой ЛАГ снизило и отсрочило направление пациентов на трансплантацию [256]. Долгосрочные исходы пациентов, получающих медикаментозную терапию, остаются неясными, и трансплантация должна оставаться важной возможностью при неэффективности лекарственного лечения для пациентов, состояние которых остается на уровне III-IV ФК ВОЗ [96, 107]. Задержка в направлении на трансплантацию в сочетании с длительностью нахождения в листе ожидания, вследствие нехватки донорских органов, может увеличить летальность пациентов из листа ожидания и тяжесть их состояния на время выполнения трансплантации.

Абсолютная 5-летняя выживаемость после трансплантации в связи с ЛАГ составляла на уровне 45-50% с хорошим качеством жизни [266]. Последние данные продемонстрировали увеличение 5-летней выживаемости до 52-75% и 10-летней до 45-66% [267-269].

Учитывая представленную ранее информацию, кандидатом на трансплантацию целесообразно считать пациента, имеющего неадекватный клинический ответ на первоначальную монотерапию. При сохранении неадекватного клинического ответа на фоне максимальной комбинированной терапии необходимо сразу же направлять на трансплантацию (рис. 2). В принятии решения может помочь этиология ЛАГ, т.к. прогноз варьирует в зависимости от основного состояния, вызвавшего ЛАГ. Действительно, ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ имеет худший прогноз по сравнению с ИЛАГ, даже при терапии простаноидами, тогда как пациенты с ЛАГ, ассоци-

ированной с ВПС, имеют лучшую выживаемость. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у пациентов с ВОБЛ и ЛКГ из-за отсутствия эффективного медикаментозного лечения, поэтому этих пациентов следует ставить в лист ожидания на трансплантацию с момента определения диагноза.

У пациентов с ЛАГ выполнялись как трансплантация сердце-легкие, так и билатеральная трансплантация легких, хотя порог для определения необратимой систолической дисфункции ПЖ и/или диастолической дисфункции ЛЖ не известны. В настоящее время большинству больных по всему миру выполняется билатеральная трансплантация легких, что показано на диаграммах Регистра Международного Общества трансплантации сердца и легких [270]. Пациентам с синдромом Эйзенменгера, имеющих в основе заболевания простые шунты, производится изолированная трансплантация легких и коррекция порока сердца или трансплантация комплекса сердце-легкие [266].

Несмотря на то, что исходные данные регистра поддерживали положительное влияние на выживаемость трансплантацию комплекса сердце-легкие у пациентов с ЛГ, ассоциированной с дефектом межжелудочковой перегородки [271], опыт выполнения изолированной билатеральной трансплантации легких вырос и последние данные поддерживают значение данного подхода в сочетании с выполнением коррекции порока сердца [272].

Последние публикации свидетельствуют о возможности внедрения ЭКМО у пациентов с конечной стадией ЛГ, находящихся в сознании, в качестве “моста” к трансплантации [263].

6.3.9. Алгоритм лечения

Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ представлен на рисунке 2. Классы рекомендаций и уровни доказательности для ЛАГ-специфических препаратов указаны в таблице 19 (монотерапия), 20 (начальная комбинированная терапия), 21 (последовательная комбинированная терапия) и 22 (ОИТ и интервенционные методы лечения). Определения вариантов клинического ответа представлены в таблице 15. Необходимо осознавать, что подходы к медикаментозной терапии у пациентов с ЛАГ могут различаться в зависимости от локальной доступности (и компетентности) методов лечения в различных клиниках и при различных клинических состояниях. Соответственно, в таблицах 19, 20, 21 и 22 даны необходимые данные для осуществления альтернативных доказательных терапевтических стратегий. В эти таблицы включены исключительно препараты, официально одобренные для лечения ЛАГ или проходящие одобрение регуляторными органами как минимум в одной стране. Четырехуровневая система иерархии конечных точек для РКИ была предложена экспертами согласно уровню доказательств эффективности [273, 274].

Таблица 22

Рекомендации по эффективности ведения пациентов в отделении интенсивной терапии, баллонной аtriосептотомии и трансплантации легких у пациентов с ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ)

Процедура/лечение	Класс рекомендаций ^а — уровень доказательности ^б						Ссылки ^с
	ФК II ВОЗ	ФК III ВОЗ	ФК IV ВОЗ	ФК V ВОЗ	ФК VI ВОЗ	ФК VII ВОЗ	
Госпитализация в ОИТ рекомендуется пациентам с ЛГ с частотой сердечных сокращений >110 уд./мин), низким системным давлением (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.), низким диурезом и повышенным уровнем лактата вследствие сопутствующей патологии или нет	-	-	-	-	I	C	257
У пациентов с гипотензией рекомендуется использовать инотропную поддержку	-	-	-	-	I	C	270
Трансплантация легких рекомендуется сразу же после неадекватного клинического ответа на максимальную лекарственную терапию	-	-	-	-	I	C	
БАС можно обсуждать при возможности ее выполнения после неудачной максимальной медикаментозной терапии	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БАС — баллонная аtriосептотомия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ЛГ — легочная гипертензия, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Согласно данной иерархии, препараты или комбинации препаратов, которые продемонстрировали влияние на время до клинической неудачи или клинического ухудшения, взятые в качестве первичных конечных точек в РКИ, или препараты, показавшие снижение смертности от всех причин, (определено проспективно) выделены примечаниями в таблицах 19, 20 и 21. Алгоритм лечения ЛАГ не применим для пациентов других клинических групп и, в особенности, для больных с ЛГ, ассоциированной со 2 группой (ПЛКС) или 3 группы (заболевания легких). Кроме

того, лекарственные препараты изучены в РКИ преимущественно у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ и ВПС (прооперированными или нет).

Описание алгоритма лечения (рис. 2)

• После подтверждения диагноза у пациентов, не получавших терапию, в экспертном центре предлагается начальный подход в лечении в виде выполнения общих мер и начала поддерживающей терапии при необходимости (табл. 16 и 17).

• Острый ВРТ следует проводить только пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов. Пациенты с положительным вазореактивным ответом должны получать высокие дозы БКК (постепенная титрация); адекватность ответа на терапию следует оценить через 3–4 месяца лечения (табл. 18). Пациентам с положительным ВРТ, но не имеющих адекватного клинического ответа на терапию БКК, следует назначить одобренные ЛАГ-специфические препараты, согласно стратегии лечения пациентов с отрицательным тестом на вазореактивность.

• Пациентам с отрицательным ВРТ, имеющих низкий или умеренный риск (табл. 13), можно назначать исходно монотерапию (табл. 19) или пероральную комбинированную терапию (табл. 20).

• Если первоначально выбрана монотерапия, то следует иметь в виду, что исследования с параллельным сравнением различных препаратов отсутствуют и поэтому нет доказательств какой препарат можно использовать в качестве монотерапии первой линии. В данном случае выбор препарата зависит от разнообразных факторов, включая наличие одобрения к применению, маркирование, путь введения, профиль побочных эффектов, потенциальное взаимодействие с основной терапией, предпочтение пациента, сопутствующая патология, опыт врача и стоимость препарата.

• Прямое сопоставление начальной комбинированной терапии амбризенамом и тадалафилом и начальной монотерапии амбризентамом или силденафилом продемонстрировало преимущество комбинированного варианта в отсрочке клинической неудачи, что послужило присвоению высокого уровня рекомендации для данной начальной комбинированной терапии (табл. 20) [247].

• Пациентам с отрицательным ВРТ и больным, не получавшим ранее ЛАГ-специфической терапии, относящихся к группе высокого риска (табл. 13), следует исходно назначать комбинированную терапию, которая будет включать внутривенные аналоги простагландинов (табл. 20). Рекомендуется отдавать предпочтение внутривенному эпопростенолу, т.к. он снижает 3-месячную летальность у пациентов с ЛАГ высокого риска и в виде монотерапии (табл. 19) [149].

Можно рассматривать альтернативные варианты первоначальной комбинированной терапии (табл. 20).

- При неадекватном клиническом ответе на начальную комбинированную терапию или начальную монотерапию (табл. 15) рекомендуется последовательная двойная или тройная комбинированная терапия согласно таблице 21. Совместное назначение риосуриата и ИФДЭ-5 типа противопоказано.

- При неадекватном клиническом ответе на фоне последовательной двойной комбинированной терапии следует пробовать тройную комбинированную терапию (табл. 20, 21). Целесообразно оценить пригодность пациента к трансплантации после неадекватного клинического ответа на начальную монотерапию или начальную комбинированную терапию и направить больного на трансплантацию легких сразу же после подтверждения неадекватного клинического эффекта на фоне максимальной комбинированной терапии. БПС следует рассматривать как паллиативную процедуру или “мост” у пациентов с ухудшением, несмотря на максимальную лекарственную терапию.

6.3.10. Диагностика и лечение осложнений ЛГ

6.3.10.1. Аритмии

Аритмии являются растущей клинической проблемой у пациентов с ЛАГ. В особенности это касается симптомных предсердных нарушений ритма, которые могут служить предзнаменованием неблагоприятного прогноза [275]. В отличие от пациентов с ЗЛКС злокачественные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание желудочков, редко встречаются у пациентов с ЛАГ. В серии 132 документированных остановок сердца у пациентов с ЛАГ фибрилляция желудочков наблюдалась только в 8% случаев [276]. В другом наблюдении за 231 пациентом с ЛАГ и ХТЭЛГ не было зарегистрировано ни одного случая злокачественных желудочковых нарушений ритма в течение 6 лет [275]. В этих сериях наблюдений суправентрикулярные тахикардии регистрировались в 2,8% за год. Одинаково часто встречались трепетание и фибрилляция предсердий, оба типа нарушений ритма неизменно вели к клиническому ухудшению с признаками ПЖ СН. Доказано, что лечение трепетания предсердий более успешно, нежели фибрилляции предсердий. Восстановление стабильного синусового ритма ассоциировано с благоприятной долгосрочной выживаемостью, тогда как персистирующая фибрилляция предсердий ассоциирована с летальностью в течение двух лет более 80% [275]. Наличие суправентрикулярных нарушений ритма является показанием для пероральных антикоагулянтов, антагонистов витамина К или новых пероральных антикоагулянтов. В реф-

рактерных случаях была доказана эффективность как электрической кардиоверсии, так и радиочастотной абляции [277].

Несмотря на отсутствие проспективных контролируемых исследований, поддержание стабильного синусового ритма после кардиоверсии следует считать важной терапевтической задачей у пациентов с ЛАГ. Для достижения стабильного синусового ритма следует использовать противорецидивные препараты, которые не обладают негативными инотропными эффектами, такие, например, как пероральный амиодарон (см. лекарственные взаимодействия в Web таблице VII), хотя специфические данные о его эффективности отсутствуют.

6.3.10.2. Кровохарканье

Кровохарканье признано осложнением ЛГ, является фактором риска летальности и регистрируется более часто при определенных типах ЛГ, таких как НЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с ВПС, и ХТЭЛГ. Тяжесть кровохарканья различается от легкого до крайне тяжелого, ведущего к внезапной смерти. Распространенность кровохарканья варьирует от 1% до 6% [278]. Предлагается выполнять экстренную эмболизацию бронхиальных артерий в случае тяжелого кровохарканья и плановую процедуру при частых легких или умеренных эпизодах кровохарканья. Кровохарканье может быть причиной противопоказания к антикоагулянтной терапии.

6.3.10.3. Механические осложнения

Механические осложнения при ЛАГ обычно связаны с прогрессивной дилатацией ЛА и включают аневризму ЛА, разрыв и диссекцию ЛА, компрессию различных структур грудной полости, таких как левая главная коронарная артерия, легочные вены, главный бронх и возвратные гортанные нервы [279–281]. Симптомы и признаки неспецифичны и различаются в зависимости от характера осложнений, включая боль в грудной клетке (ангинозный характер боли или нет), одышку, локальный отек легкого и внезапную смерть. КТ высокого разрешения с контрастированием является лучшим визуализирующим методом для обнаружения механических осложнений.

Варианты лечения аневризм, псевдоаневризм и диссекций ЛА разработаны недостаточно [279, 280].

Показания и результаты традиционного хирургического подхода при наличии ЛГ неизвестны и прогнозируемый риск может быть очень высоким. Чрескожные вмешательства (стентирование) сталкиваются со схожими техническими проблемами и в большей степени из-за раннего ветвления главной и долевых ветвей ЛА. Билатеральная трансплантация легких или комплекса сердце-легкие являются возможными подходами лечения, но решение проблемы таким образом возможно только в хронических и ста-

бильных случаях, однако четких показаний к данной стратегии нет. У пациентов со сдавлением левой главной коронарной артерии следует выполнять чрескожное коронарное стентирование [282].

6.3.11. Уход за пациентами в конце жизни и этические проблемы

Клиническое течение ЛГ характеризуется прогрессирующим ухудшением с эпизодами острой декомпенсации. Трудно предсказать, когда пациент умрет, т.к. смерть может наступить внезапно или медленно вследствие прогрессирующей СН. Было показано, что врачи, наблюдающие пациентов, тяготеют к сверхоптимистичному прогнозу и зачастую не понимают желаний больных.

Открытое и деликатное общение с пациентами позволяет планировать будущее, обсуждать страхи, сомнения и желания, что необходимо для надлежащего ухода. Возможность обсуждения прогноза следует создавать во время постановки диагноза. Понимание того, что сердечно-легочная реанимация у пациентов с тяжелой ЛГ имеет плохой прогноз может давать право не выполнять реанимационные мероприятия. Это может увеличить вероятность нахождения пациентов в предпочтительном для ухода месте в конце жизни.

Пациенты, приближающиеся к концу жизни, требуют частой оценки всех их потребностей мультидисциплинарной командой. Следует уделить внимание в контроле симптомов, вызывающих страдание, и своевременно назначать соответствующие лекарства и отменять ненужные препараты. Хорошо информированная служба психологов, социальных работников и духовная поддержка также крайне важны. Следует информировать специалиста паллиативной помощи о пациентах, чьи потребности выйдут за рамки опыта команды ЛГ.

ЛГ является заболеванием, которое может серьезно ограничивать жизнь. В дополнение к психологической и социальной поддержке, следует заблаговременно планировать уход за больным и направлять пациента к специалисту паллиативной помощи по мере необходимости.

7. Специфические подгруппы ЛГ/ЛАГ

7.1. ЛАГ у детей

ЛГ может проявиться в любом возрасте от периода новорожденности до зрелого возраста. ЛГ у детей имеет ряд уникальных особенностей, которые не встречаются у взрослых пациентов с ЛГ, включая пренатальные этиологические факторы, а также постнатальные паренхиматозные и сосудистые аномалии развития легких [283]. До эры эпопростенола у детей прогноз был значительно хуже, со средней расчетной выживаемостью, составлявшей 10 месяцев, по сравнению с 2,8 годами у взрослых пациен-

тов; однако с появлением новой таргетной терапии исход значительно улучшился [9, 284].

Последние данные регистров пролили свет на распространенность и заболеваемость ЛГ у детей. В Нидерландах, заболеваемость и распространенность ИЛАГ составляет 0,7 и 4,4 на миллион детей, соответственно [285]. Аналогичные цифры были зарегистрированы в Великобритании, с ИЛАГ 0,48 случаев в год на миллион и распространенностью 2,1 на миллион [286]. Национальные и широкомасштабные регистры включали детей [284] или исключительно посвященные педиатрической популяции [287, 288], описывали различные этиологии ЛГ, но ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированную с ВПС, как наиболее частые. Однако, ЛГ, ассоциированная с патологией легких, имеет важное значение, и возможно эта группа недостаточно подробно описана [287].

Несмотря на то, что классификация 2009г Дана Поинт включает большинство причин развития ЛГ в педиатрической популяции, было высказано мнение о том, что различные этиологии должны быть лучше описаны в педиатрии. В 2011г была предложена Панамская классификация с 10 различными подгруппами ЛГ у детей [289]. В 2013г в Ницце была представлена классификация с новыми группами и этиологиями специфичными для детей [9], такими как врожденная и приобретенная обструкция приточного/выносящего тракта левого желудочка и сегментарная ЛГ; эта классификация в дальнейшем была адаптирована для настоящих Рекомендаций ЕОК/ЕРО (табл. 4 и Web табл. I) с указанием клинической (табл. 6) и анатомо-физиологической классификации врожденных системно-легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ (Web табл. II) и пороков развития легких (Web табл. III).

ПЛГН новорожденных остается в группе ЛАГ, но был вынесен в подгруппу, поскольку считается особой нозологией с более транзиторным течением (табл. 4 и Web табл. IV) в большинстве случаев.

7.1.1. Диагностика

Одышка, слабость и задержка развития являются общими симптомами; синкопальные состояния более часто наблюдаются у детей, в свою очередь манифестация ПЖ недостаточности возникает достаточно поздно, ребенок даже может внезапно умереть до появления клиники ПЖ недостаточности [284, 287]. Был рекомендован специальный диагностический алгоритм и даже редкие причины необходимо исключать прежде чем будет окончательно установлен диагноз ИЛАГ [284]. Необходимо доскональное изучение семейной, личной истории жизни и болезни, включая течение беременности, родоразрешение и постнатального периода [290]. Диагноз должен быть подтвержден катетеризацией сердца

и следует выполнить ВРТ. В последних публикациях говорится, что катетеризация полостей сердца может сопровождаться большим риском у детей по сравнению со взрослыми, особенно при наличии таких факторов риска, как возраст <1 года и высокий ФК (IV ФК ВОЗ). Рекомендуется выполнять катетеризацию в экспертных центрах [290]. Общая схема диагностического алгоритма для взрослых пациентов с ДГ (рис. 1) можно использовать и у детей, но с небольшой адаптацией к отличающейся эпидемиологии [9].

Как и у взрослых больных наличие ПЖ недостаточности, прогрессирование симптомов, III/IV ФК ВОЗ и повышение концентрации BNP ассоциированы с высоким риском смерти. У детей задержка развития и такие гемодинамические показатели, как соотношение среднего ДЛА к системному артериальному давлению, ДПП >10 мм рт.ст. и индекс ЛСС >20 ед. Вуд/м² так же были ассоциированы с более высоким риском летального исхода, тогда как результаты Т6МХ не имели прогностической значимости.

7.1.2. Лечение

Трудно давать строгие рекомендации по ведению детей в связи с отсутствием РКИ в педиатрической практике [291, 292]. Рекомендуется особый алгоритм лечения, подобный используемому у взрослых пациентов (рис. 2). Предложены детерминанты и стратификация риска и стратификация риска [9]. БКК назначают пациентам с положительным ВРТ, однако обязательно тщательно наблюдать за больными, т.к. у некоторых пациентов долгосрочная терапия становится неэффективной.

Показания к терапии эпопростенолом сходные с таковыми для взрослых пациентов. Оптимальная доза варьирует между больными и требует индивидуального подбора [293, 294]. Опубликованы данные о внутривенном использовании илопроста и трепростинила, и о подкожном введении трепростинила [295]. В некоторых странах применяют берапрост перорально, однако, проблема в недостатке доказательств его эффективности. При использовании ингаляционной формы илопроста существует проблема доставки препарата, но в некоторых работах описан эффект терапии, в большинстве случаев в комбинации с другими препаратами [296]. Фармакокинетика бозентана была изучена в двух исследованиях [297, 298]. В нескольких неконтролируемых исследованиях были получены положительные результаты терапии бозентаном сходные с данными у взрослых больных, с годовой выживаемостью 80-90% [298]. В Европе бозентан доступен в специальной детской дозировке [299]. Данных о применении амбризентана недостаточно и исследование в настоящее время продолжается.

Эффективность силденафила доказана [300] и препарат одобрен в Европе для использования у детей в возрасте 1-17 лет. Опасения возникли в связи с увеличением летальности при применении высоких доз силденафила, по этой причине высокие дозы не должны применяться у детей (более высокие индивидуальные дозы при трехразовом приеме не рекомендуются: >10 мг/доза при весе 8-20 кг, >20 мг/доза у детей с весом >20 кг или >1 мг/кг/доза у младенцев и маленьких детей [301].

Данные при использовании силденафила также свидетельствуют о его эффективности [302]; в настоящее время идет подготовка к проведению исследования для определения индивидуальных дозировок для детей.

Несмотря на ограниченность фактов, растет число детей, получающих комбинированную терапию [303].

Стратегии декомпрессии ПЖ включают в себя предсердную септотомию [304], стентирование артериального протока [305] и хирургическое создание шунтов Поттса [306]. Предлагалось создавать шунты Поттса с помощью катетерной методики [307]. Трансплантация легких остается важной альтернативой лечения ЛГ в педиатрической популяции больных.

У детей следует использовать особые цели лечения. Некоторые из них экстраполированы из уже известных факторов риска у детей, но они все еще нуждаются в валидации на больших когортах больных [9]. Недавно в качестве целей терапии были определены ФК, TAPSE и NT-proBNP [308].

Рекомендации по ведению ЛГ в педиатрической практике даны в таблице 23.

Таблица 23

Рекомендации по ведению ЛГ у педиатрической популяции пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для диагностики и определения специфической этиологической группы ЛГ в педиатрической популяции пациентов рекомендуется использовать диагностический алгоритм ЛГ ^d	I	C	9, 290
Алгоритм применения ЛАГ - специфической терапии рекомендуется применять в педиатрической популяции пациентов с ЛГ ^d	I	C	9
В педиатрической популяции пациентов с ЛГ необходимо обсуждать комбинированную терапию	IIa	C	295, 298, 302
Следует обсуждать специфические параметры риска у пациентов с ЛГ педиатрической популяции ^d	IIa	C	9, 308

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, подтверждающие уровень доказательности, ^d — см. Ivy D et al J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117–D126. dSee Ivy D et al J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117–D126.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

7.2. ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца во взрослом возрасте

ЛАГ, ассоциированная с ВПС относится к 1 группе классификации ЛГ (табл. 4) и представляет собой весьма гетерогенную популяцию пациентов. В настоящих рекомендациях приведена отдельная клиническая классификация (табл. 6) и анатомо-патологическая классификация (Web табл. II) для улучшения индивидуальной характеристики взрослого пациента с ЛАГ, ассоциированной с ВПС [13, 309]. Некоторые мальформации, такие как открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки по типу венозного синуса или частичный аномальный дренаж легочных вен, часто не диагностируются, и пациенты ошибочно классифицируются как больные с ИЛАГ. Поэтому следует особенно помнить об этих врожденных аномалиях.

Эпидемиологических данных по-прежнему недостаточно, поскольку не планировались исследования по оценке распространенности ЛАГ во взрослой популяции пациентов с ВПС, хотя по данным Европейского опроса 5-10% взрослых пациентов с ВПС имели ЛАГ [310]. Постоянное воздействие увеличенного кровотока при системно-легочном шунте, а также повышенного давления на сосуды легких может привести к типичной обструктивной артериопатии сосудов легких (идентичной другим типам ЛАГ) с последующим ростом ЛСС. Если ЛСС превышает системное сосудистое сопротивление (ССС), то шунт меняет свое направление (синдром Эйзенменгера) [311].

7.2.1. Диагностика

Как показано в таблице 6, клиническая характеристика взрослых пациентов с ЛАГ может различаться. Синдром Эйзенменгера сопровождается полиорганными нарушениями и является наиболее тяжелой формой ЛАГ у взрослых пациентов с ВПС. Симптомы и признаки синдрома Эйзенменгера обусловлены ЛГ и включают в себя низкую сатурацию O_2 артериальной крови и изменение гематологических показателей в виде вторичного эритроцитоза, тромбоцитопении и периодов лейкопении. Пациентов беспокоит одышка, слабость и синкопальные состояния. У взрослых пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, в отсутствии реверса шунта выраженность цианоза и эритроцитоза может быть легкой или умеренной. У пациентов с синдромом Эйзенменгера обычно наблюдается кровохарканье, цереброваскулярные события, абсцессы головного мозга, нарушения в системе свертывания крови и внезапная смерть. Продолжительность жизни у больных с синдромом Эйзенменгера снижена, хотя многие доживают до тридцати и сорока лет, а некоторые больные даже до 70 лет [312]. Во времена отсутствия доступной специфической терапии среди пациентов, находящихся в листе ожида-

ния на трансплантацию легких или комплекса сердце-легкие, больные с синдромом Эйзенменгера имели лучшую выживаемость равную 77% за 3 года по сравнению с 35% у пациентов с ИЛАГ, не получавших лечение [313]. В недавно проведенном исследовании, включавшем различные клинические группы пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС (табл. 6), наихудший прогноз выживаемости отмечали у больных с ЛАГ после коррекции маленьких/случайно обнаруженных дефектов по сравнению с пациентами с синдромом Эйзенменгера или больными с преобладающим системно-легочным направлением шунта [314]. Лучшая выживаемость возможно обусловлена сохраненной функцией ПЖ, т.к. он не подвергается ремоделированию при рождении и остается гипертрофированным [315]. Кроме того, ПЖ разгружается право-левым сбросом крови, поддерживающим МОК при наличии гипоксемии и цианоза.

Среди всех пациентов с ВПС больные с синдромом Эйзенменгера наиболее сильно скомпрометированы с точки зрения толерантности к физической нагрузке [314, 316]. У пациентов с ВПС (особенно при отсутствии шунтов) может сформироваться ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2, табл. 4) или сопутствующей патологии легких (группа 3, табл. 4). В этих случаях рекомендуется выполнять тщательное обследование, как это описано в Разделе 7.1.1.

7.2.2. Лечение

У пациентов с преобладанием системно-легочного направления шунта можно обсуждать коррекцию порока (табл. 6). На основании доступных литературных данных были предложены критерии закрытия шунта, основанные на базовом уровне ЛСС (табл. 24) [317-319]. Дополнительные критерии включают тип дефекта, возраст, соотношение ЛСС:ССС [320]. Проспективные данные о пригодности ВРТ, теста закрытия дефекта или биопсии легких для оценки операбельности отсутствуют [320]. Хирургические или чрескожные вмешательства противопоказаны пациентам с синдромом Эйзенменгера и бесполезны у больных с маленькими/случайно обнаруженными дефектами.

Стратегия медикаментозного лечения пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и в особенности с синдромом Эйзенменгера преимущественно основывается на клиническом опыте экспертов, нежели на формально фактических данных [311]. Был предложен конкретный алгоритм лечения [309].

Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, должны наблюдаться в специализированных центрах. Обучение пациента, изменение поведения и настороженность в отношении потенциальных медицинских факторов риска являются важными аспектами ведения больных.

Таблица 24

Рекомендации по коррекции врожденных пороков сердца с преимущественным системно-легочным направлением шунтирования крови

Рекомендации			Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
иЛСС (ед. Вуд • м ²)	ЛСС (ед. Вуд)	Корректируемый ^d			
<4	<2,3	Да	Ila	C	317
>8	>4,6	Нет	Ila	C	317
4-8	2,3-4,6	Индивидуальная оценка пациента в третичном центре	Ila	C	317

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — оперативное лечение или чрескожное чрессосудистое вмешательство.

Сокращения: ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, иЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления, ед. Вуд — единиц Вуд.

У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, клиническое ухудшение может возникнуть при различных обстоятельствах, таких как некардиальное хирургическое вмешательство, требующее общей анестезии, дегидратация, инфекция легких и пребывание на большой высоте. Рекомендуется избегать упражнений, требующих больших усилий, но легкие виды физической активности имеют благотворное влияние. Беременность ассоциирована с крайне высоким риском для матери и плода, в связи с чем беременность противопоказана. Поэтому обязательно использование эффективных методов контрацепции. Двойная контрацепция показана пациентам, принимающим АРЭ, учитывая взаимодействие с препаратами, содержащими прогестерон.

Длительная кислородотерапия может улучшить симптоматику, но не влияет на выживаемость, во всяком случае, при использовании в ночное время [179]. Дополнительное применение O₂ рекомендуется, если на фоне инсуффляции O₂ регистрируется стойкое увеличение сатурации артериальной крови O₂ и уменьшается симптоматика.

Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с синдромом Эйзенменгера довольно спорно: с одной стороны, отмечается высокая частота тромбоза ЛА и инсультов, но с другой стороны, существует высокий риск кровотечений и кровохарканья [321]. Данные относительно этого вопроса отсутствуют, поэтому невозможно дать четких рекомендаций. Пероральную антикоагулянтную терапию можно обсуждать у больных с тромбозом ЛА, признаками СН при отсутствии или исключительно незначительном кровохарканье [321].

Вторичный эритроцитоз необходим для адекватного транспорта O₂, поэтому общепринятую практику флеботомий следует избегать. Флеботомии с изоволюмическим восполнением следует выполнять при наличии симптомов гипервязкости и обычно при уровне гематокрита >65%. Следует корректировать железодефицитное состояние. Определенные данные о применении БКК у пациентов с синдромом Эйзенменгера отсутствуют, поэтому эмпирическое назначение БКК опасно и его следует избегать.

Имеются результаты одного РКИ с использованием ЛАГ-специфической терапии у пациентов с синдромом Эйзенменгера и в нем на фоне терапии бозентаном отмечалось улучшение показателей Т6МХ и снижение ЛСС спустя 16 недель у пациентов III ФК ВОЗ. Несмотря на благоприятный эффект на толерантность к физической нагрузке и качество жизни в данной группе пациентов, влияние на выживаемость остается неопределенной [200]. При длительном наблюдении (40 недель) у пациентов регистрировалась устойчивое улучшение [322]. В настоящее время бозентан одобрен в Европе для использования у пациентов с синдромом Эйзенменгера III ФК ВОЗ.

Опыт применения других АРЭ [323] и ИФДЭ-5 типа силденафила [314] и тадалафила [324] продемонстрировал положительные функциональные и гемодинамические изменения у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и синдромом Эйзенменгера.

Были опубликованы результаты внутривенного использования эпопростенола у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Регистрировался благоприятный эффект на толерантность к физической нагрузке и гемодинамику, несмотря на риск развития парадоксальных эмболий и сепсиса при наличии катетера в центральных венах [223]. Данных о применении других простаноидов нет.

Опубликовано несколько исследований, посвященных комбинированной терапии, логическое обоснование ее применения такое же, как и при ИЛАГ [207, 314]. Применение ЛАГ-специфической терапии с целью достижения критериев операбельности при ЛАГ на фоне системно-легочных шунтов (табл. 24), позволяющих выполнить коррекцию дефекта (концепция “лечить, чтобы закрыть”) не подтверждается имеющимися данными.

Трансплантация комплекса сердце-легкие или легких с коррекцией порока является стратегией выбора в отдельных случаях при отсутствии ответа на медикаментозное лечение, однако такой подход ограничен доступностью донорских органов. Краткосрочные и долгосрочные показатели выживаемости после трансплантации комплекса сердце-легкие сопоставимы с другими формами ЛАГ. Более длительная расчетная выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера затрудняет принятие решения относительно того и когда следует ставить в лист ожидания на трансплантацию [309].

Таблица 25

**Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ,
ассоциированной с врожденными пороками сердца**

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Применение бозентана рекомендуется у пациентов с III ФК ВОЗ с синдромом Эйзенменгера	I	B	200, 322
Применение других АРЭ, ИФДЭ-5 типа и протаноидов следует обсуждать у пациентов с синдромом Эйзенменгера	Ila	C	223, 314, 323, 324
При отсутствии значительного кровохарканья можно обсуждать назначение пероральных антикоагулянтов у пациентов с тромбозом ЛА или признаками сердечной недостаточности	Ilb	C	
Применение дополнительной терапии O ₂ следует обсуждать в случаях, когда терапия O ₂ приводит к стойкому повышению сатурации O ₂ и уменьшению симптоматики	Ila	C	179
При наличии симптомов гипервязкости следует обсуждать выполнение флеботомии с изоволюмическим замещением, обычно при уровне гематокрита >65%	Ila	C	183
Применение препаратов, содержащих железо, можно обсуждать у пациентов с низким уровнем ферритина в плазме крови	Ilb	C	184
У пациентов с синдромом Эйзенменгера может обсуждаться назначение комбинированной терапии	Ilb	C	207, 314
Использование БКК не рекомендуется у пациентов с синдромом Эйзенменгера	III	C	189

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, O₂ — кислород, ЛА — легочная артерия, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС представлены в таблице 25.

7.3. ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани

ЛАГ является хорошо известным осложнением СЗСТ, в особенности системной склеродермии, системной красной волчанки, смешанных ЗСТ и в меньшей степени ревматоидного артрита, дерматомиозита и синдрома Шегрена [325-329]. ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, занимает второе место среди наиболее распространенных типов ЛАГ после ИЛАГ в западных странах [10]. Системная склеродермия, в особенности в ее лимитированном варианте, представляет собой основное заболевание среди СЗСТ, которое ассоциировано с ЛАГ в Европе и США (системная

красная волчанка более распространена в Азии) [325, 329]. Распространенность прекапиллярной ЛАГ подтверждена исследованием гемодинамики в больших когортах [46, 325, 330, 331]. У этих пациентов ЛАГ может развиваться вследствие интерстициального поражения легких или в результате изолированного поражения сосудов легких, с вовлечением и посткапиллярных венул (ВОБЛ) [326, 332]. Кроме того, может наблюдаться 2 группа ЛГ, легочная венозная гипертензия на фоне ЗЛКС [76, 326, 333]. В связи с многогранностью заболевания необходимо установить точный механизм ЛГ для определения тактики ведения больного.

7.3.1. Диагностика

По сравнению с пациентами с ИЛАГ, больные с СЗСТ и ЛАГ преимущественно женского пола (отношение женщины:мужчины 4:1), более старшего возраста (средний возраст на момент постановки диагноза >60 лет), могут иметь сопутствующие заболевания (интерстициальные заболевания легких, ЗЛКС) и имеют меньшую выживаемость [326, 330, 334-336]. Нескорректированный риск смерти для ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, по сравнению с ИЛАГ составляет 2,9 и предсказатели результата в целом аналогичны с таковыми при ИЛАГ [336]. Симптомы и клинические проявления очень похожи на ИЛАГ и бывает, что при исходном представлении об идиопатическом генезе ЛАГ выявляется ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, при постановке скрининговых иммунологических тестов. Для диагностики интерстициального поражения легких/ВОБЛ полезно использовать компьютерную томографию высокого разрешения грудной клетки [326, 332, 337]. У пациентов с системной склеродермией и ЛАГ часто регистрируется изолированное снижение ДСЛ [327, 328].

У пациентов с системной склеродермией при отсутствии симптомов ЛГ рекомендовано выполнять ЭхоКГ-исследование в покое в качестве скринингового исследования, с последующим ежегодным скрининговым ЭхоКГ, определением ДСЛ и уровня биомаркеров [325]. В исследовании DETECT предложена двухступенчатая композитная балльная система для отбора пациентов, которым необходимо выполнять КПКС [327]. Отдельные рекомендации для скрининга/ранней диагностики приведены в Web таблице IX. Сравнение экономической эффективности этих стратегий и диагностического алгоритма на основании симптомов не проводилось. При остальных СЗСТ рекомендуется выполнять ЭхоКГ при наличии симптомов ЛГ. Как и при других формах ЛАГ, КПКС рекомендована во всех случаях подозрения ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ для подтверждения диагноза, определения тяжести и исключения патологии левых камер сердца.

7.3.2. Лечение

Лечение пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, более комплексное по сравнению с ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия, комбинирующая глюкокортикостероиды и циклофосфамид, может улучшить клиническое состояние пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой или смешанным СЗСТ [339].

Только в <1% случаев наблюдается долговременный положительный ответ на терапию БКК [189]. У пациентов с системной склеродермией соотношение риска:пользы длительного назначения пероральных антикоагулянтов менее благоприятно по сравнению с больными с ИЛАГ в связи с повышенным риском кровотечения [175].

Тактика ведения пациентов с СЗСТ и ЛАГ должна соответствовать такому же алгоритму лечения, как и для больных с ИЛАГ (рис. 2). Предпосылкой к данной рекомендации является тот факт, что пациенты с СЗСТ включены в большинство наиболее важных РКИ, проводимых для одобрения регуляторными органами ЛАГ-специфических препаратов, включая исследования комбинированной терапии.

В результате подгруппового анализа у пациентов с системной склеродермией, участвовавших в РКИ с использованием бозентана, мацитентана, силденафила, риосулата и трепростинила для подкожного введения, был продемонстрирован благоприятный эффект ЛАГ-препаратов. В некоторых из этих исследований величина ответа на терапию в группе ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, была более низкой по сравнению с группой ИЛАГ [340]. При выборе ЛАГ-специфической терапии у пациентов с системной склеродермией следует брать во внимание наличие генерализованной микроангиопатии и другие сосудистые поражения, такие как дигитальные язвы на текущий момент или в прошлом.

В РКИ длительностью 3 месяца у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, зарегистрировано улучшение толерантности к физической нагрузке, симптомов и гемодинамических показателей на фоне непрерывной внутривенной терапии эпопростенолом [222]. Однако ретроспективный анализ показал лучший эффект в группе ИЛАГ по сравнению с группой ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией. Возможно, отчасти это обусловлено большей коморбидностью больных со склеродермией с вовлечением сердца и легких.

Не следует рассматривать системную склеродермию в качестве независимого противопоказания к трансплантации [341]. Рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход в ведении пациента со склеродермией до-, во время и после хирургического вмешательства [341]. Показания и противопоказания к трансплантации необходимо адаптировать к специфике пациента со склеродермией, уделяя осо-

Таблица 26

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, рекомендуется использовать тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛАГ	I	C	46
Эхокардиография в состоянии покоя рекомендуется в качестве скринингового исследования у бессимптомных пациентов с системной склеродермией, с последующим ежегодным эхокардиографическим скринингом, исследованием диффузионной способности легких для монооксида углерода и уровня биомаркеров	I	C	46
Выполнение КПКС рекомендуется во всех случаях подозрения ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ	I	C	46, 327
Терапия пероральными антикоагулянтами может обсуждаться на индивидуальной основе и при наличии предрасположенности к тромбофилии	IIb	C	175, 339

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца.

бое внимание патологии желудочно-кишечного тракта (гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь и патология кишечника), сердечно-сосудистой системы, почек и кожи.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, приведены в таблице 26.

7.4. ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией

ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией, обычно относят к порто-пульмональной ЛГ (ППЛГ). Эту нозологию не следует путать с гепато-пульмональным синдромом, который характеризуется патологической дилатацией сосудов легких и гипоксемией [342]. Однако эти два состояния могут пересекаться [343]. Согласно терминологии ППЛГ ассоциирована с наличием портальной гипертензии, но не обязательно с присутствием заболевания печени. Однако цирроз печени до сих пор является наиболее частой причиной портальной гипертензии, поэтому ППЛГ обычно встречается у больных с циррозом. Примерно у 1-5% пациентов с портальной гипертензией развивается ЛАГ [344] и риск ее развития совершенно не зависит от этиологии заболевания и нарушения функции печени [345]. Несмотря на то, что было описано несколько генетических факторов

Таблица 27 7.4.2. Лечение

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиографическое исследование для поиска признаков ЛГ рекомендуется выполнять у симптомных больных с заболеваниями печени или портальной гипертензией и у всех кандидатов на трансплантацию печени	I	B	344
Пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, рекомендуется направлять в центры, имеющие опыт работы с обоими заболеваниями	I	C	344
Рекомендуется применять алгоритм лечения для пациентов с другими формами ЛАГ к пациентам с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, принимая во внимание тяжесть заболевания печени	I	C	214, 350-356
Терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией	III	C	365
Трансплантация печени может обсуждаться у отдельных пациентов с хорошим ответом на ЛАГ-терапию	IIb	C	361-363
Трансплантация печени противопоказана у пациентов с тяжелой и неконтролируемой ЛАГ	III	C	361-363

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

риска [346], взаимосвязь патогенеза портальной и ЛГ остаются неясными.

7.4.1. Диагностика

В целом клинические признаки и симптомы ППЛГ похожи или идентичны с большинством других нозологий ЛАГ и характеризуются основной жалобой на прогрессирующую одышку при нагрузке. Клиническую картину может затенять, лежащее в основе, заболевание печени и его тяжесть. Диагностические процедуры должны соответствовать алгоритму, принятому и для других форм ЛГ, при этом следует помнить, что одновременное наличие портальной гипертензии и ЛГ не означает обязательного диагноза ППЛГ [344]. Необходимо выполнять весь диагностический алгоритм, включая КПКС для оценки тяжести заболевания, гемодинамического профиля и других возможных причин ЛГ, таких как заболевания легких, ЗЛКС и ХТЭЛГ. Для группы ППЛГ характерно наличие большего СИ и более низкого ЛСС по сравнению с больными с ИЛАГ [347], однако бывают различные варианты.

Риск летальности у пациентов с ППЛГ такой же высокий, как и у больных с ИЛАГ [347, 348]. Этих пациентов следует направлять в центры, имеющие опыт ведения больных с ЛАГ и заболеваниями печени. В лечении пациентов с ППЛГ следует придерживаться основных правил ведения больных с другими формами ЛАГ, однако существуют важных моментов для размышления. Пациенты с ППЛГ зачастую имеют высокий риск кровотечения и обычно антикоагулянтная терапия не рекомендуется. Бета-блокаторы, которые широко применяют для снижения портального давления, следует избегать у больных с ППЛГ, поскольку они могут ухудшать гемодинамику и переносимость физических нагрузок в данной популяции пациентов [349].

Пациенты с ППЛГ исключены практически из всех РКИ, посвященных ЛАГ, (за исключением исследования PATENT, в которое включены 13 пациентов с ППЛГ). Случайные публикации описывают возможность применения АРЭ, ИФДЭ-5 типа, стимуляторов растворимой ГЦ и аналогов простациклина в данной группе больных [214, 350-356]. Они включают потенциально гепатотоксические препараты, такие как бозентан, но следует помнить, что этот препарат имеет тенденцию к накоплению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (т.е. Чайлд-Пью класс В и С) [356]. Новые АРЭ (амбризентан, мацитентан) теоретически имеют преимущество перед бозентаном, т.к. риск лекарственной гепатотоксичности ниже [194, 201, 357], однако применение обоих препаратов не было систематично исследовано у пациентов с ППЛГ.

Наличие ЛГ имеет большое значение для пациентов, отобранных на трансплантацию печени [358]. ЛГ легкой степени с нормальным или ближе к нормальному значению ЛСС при наличии высокого МОК обычно хорошо переносится и имеет склонность к регрессу после трансплантации [359]. Напротив, было показано, что присутствию ЛАГ является главным фактором риска трансплантации печени. По данным клиники Мэйо у пациентов со средним ДЛА >50 мм рт.ст. летальность составляла 100% и 50% у больных со средним ДЛА между 35 и 50 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 250 дин*сек*см⁻⁵ [359]. Поэтому пациенты, отобранные на трансплантацию печени, должны проходить скрининг признаков ЛГ, даже при отсутствии соответствующих клинических признаков. В прошлом наличие выраженной ЛАГ считалось противопоказанием к трансплантации печени, однако в редких публикациях говорится о возможном улучшении исходов после трансплантации печени при предварительном лечении ЛАГ-специфическими препаратами [360-363]. Однако этих данных недостаточно для создания общих рекомендаций и решение о трансплантации должно приниматься мультидис-

циплинарной командой в экспертных центрах. Несколько специализированных центров предлагают комбинированную трансплантацию печень-легкие или печень-сердце-легкие для тщательно подобранных больных [364].

Рекомендации по ведению пациентов с ППЛГ приведены в таблице 27.

7.5. ЛАГ, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека

Применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВАРВТ) и агрессивное ведение оппортунистических инфекций внесло значительный вклад в увеличение продолжительности жизни у пациентов, инфицированных ВИЧ-инфекцией [366, 367]. В дальнейшем спектр осложнений сместился в сторону других длительных состояний, включая ЛАГ. Складывается впечатление, что современная тактика ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением ВАРВТ не только улучшила выживаемость, но и привела к снижению заболеваемости ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [368]. В совокупности в последние десятилетия эти эффекты на выживаемость и заболеваемость привели к стабильному уровню распространенности ЛАГ у пациентов, инфицированных ВИЧ. В популяционном исследовании минимальная распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, составляла 0,46% и была схожей с уровнем до внедрения ВАРВТ [369]. Патогенез ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, остается до конца не ясным. Отсутствие вирусных телец в плексиформных участках предполагает опосредованное влияние вирусной инфекции на воспаление и факторы роста и возможно триггерное действие у предрасположенных пациентов.

7.5.1. Диагностика

ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, разделяет сходную клиническую картину с ИЛАГ. На момент постановки диагноза состояние большинства пациентов соответствует СН III или IV ФК (NYHA). Пациенты могут иметь и другие факторы риска ЛАГ, такие как заболевание печени (хронический гепатит В или С), воздействие лекарств или токсинов или эмболии в систему ЛА вследствие внутривенного введения наркотиков. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ чаще мужского пола и наркоманы с внутривенным путем употребления наркотиков. Исследования на животных подтверждают мнение о том, что дополнительный эффект кокаина на ВИЧ-инфекцию может играть определенную роль в развитии легочной артериопатии. Из-за низкой распространенности, бессимптомные ВИЧ-инфицированные пациенты не должны проходить обследование на ЛАГ. Тем не менее, ЭхоКГ должна быть выполнена у пациентов с необъяснимой одышкой для

выявления связанных с ВИЧ сердечно-сосудистых осложнений, таких как миокардит, кардиомиопатии или ЛАГ. Выполнение КПКС является обязательным для установления диагноза ВИЧ-ассоциированной ЛАГ и отсутствие ЗЛКС [369]. ЛАГ является независимым фактором риска смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

7.5.2. Лечение

В отсутствие конкретных рекомендаций, лечение ВИЧ ассоциированной ЛАГ должно осуществляться согласно рекомендациям для лечения ИЛАГ вместе с ВАРВТ. При мультивариативном анализе СИ $>2,8$ л/мин/м² и количество лимфоцитов CD4 >200 клеток/мл являются независимыми предикторами выживаемости [225]. Антикоагулянты обычно не рекомендуются из-за повышенного риска кровотечения, возможных проблем с комплаентностью и лекарственных взаимодействий. Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, по всей видимости, не отвечают на острый ВРТ и, таким образом, не должны получать БКК [189]. Неконтролируемые исследования показывают, что простациклины могут улучшить толерантность к физической нагрузке, гемодинамику и симптомы у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ [218]. В открытых исследованиях были зарегистрированы положительные эффекты бозентана на все показатели эффективности терапии, включая результаты Т6МХ и показатели инвазивной гемодинамики, у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [370]. Единичные пациенты включались в РКИ с амбризентаном [194]. Печеночная переносимость была схожа с ранее доложенными наблюдениями при других формах ЛАГ. Интерпретация этих исследований ограничена небольшим размером выборки и открытым дизайном. При совместном использовании ритонавира и саквинавира с силденафилом, дозу последнего необходимо снизить, вследствие лекарственного взаимодействия. ВИЧ-инфекция, как правило, считается критерием исключения для трансплантации легких, даже если в некоторых центрах были реализованы специальные программы. Следует отметить, что были описаны случаи регресса заболевания у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, получавших ВАРВТ и специфическую терапию. Эти данные, вместе с уменьшением числа случаев ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, в условиях современного лечения, могут свидетельствовать об эффективности агрессивной тактики ведения, которая улучшает исходы в этой популяции пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять основные причины улучшения исходов у этих пациентов.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, приведены в таблице 28.

Таблица 28

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиографический скрининг ЛГ у бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется	III	C	369
У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, следует использовать тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ЛАГ, принимая во внимание сопутствующую патологию и лекарственных взаимодействий	IIa	C	194, 367
Терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется из-за отсутствия данных о соотношении эффективности: риск	III	C	175, 367

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

7.6. ВОБЛ и легочный капиллярный гемангиоматоз

ВОБЛ и ЛКГ являются редкими заболеваниями, но все чаще диагностируются в качестве причин ЛГ [92, 371]. Патологические характеристики ЛКГ обнаружены у 73% больных с ВОБЛ и, наоборот патологические характеристики ВОБЛ регистрируются у 80% больных с ЛКГ [372]. Сходства патологических признаков, клинических характеристик и риск медикаментозного отека легких на фоне ЛАГ-специфической терапии [371, 373] позволяют предположить, что эти два заболевания взаимосвязаны, и было высказано предположение, что ЛКГ может быть вторичным ангиопролиферативным процессом, обусловленным посткапиллярной обструкцией при ВОБЛ, а не самостоятельным заболеванием [6, 372]. Таким образом, ВОБЛ и ЛКГ были классифицированы вместе в определенной подгруппе клинической классификации, следующей за ЛАГ (табл. 4, группа 1') из-за общности гистологических, генетических и клинических характеристик и различия с ЛАГ [6]. Истинная заболеваемость ВОБЛ/ЛКГ остается неизвестной, так как во многих случаях эти состояния по-прежнему неправильно классифицируются как ЛАГ [374]. Доля идиопатических случаев ЛАГ, действительно удовлетворяющих критериям ВОБЛ/ЛГ, вероятно составляет около 10% (минимальная заболеваемость и распространенность ВОБЛ/ЛКГ <1 случай/млн) [92, 374]. В отличие от ИЛАГ среди пациентов с ВОБЛ преобладают пациенты мужского пола и прогноз заболевания более неблагоприятный [371]. Был описан случай семейной ВОБЛ, но мута-

ции *BMPR2* редко обнаруживаются в пациентов с данным заболеванием [28, 371, 375]. В то время как ЛАГ, обусловленная мутацией *BMPR2*, имеет свойства аутосомно-доминантного признака с неполной пенетрантностью, семейные случаи ВОБЛ/ЛКГ как правило, реализуются у молодых sibсов одного поколения с незатронутыми заболеванием родителями, указывая, что болезнь наследуется как рецессивный признак [28]. В этих семьях, ВОБЛ/ЛКГ вызваны биаллельными мутациями в *EIF2AK4* [28]. Как и ЛАГ, ВОБЛ/ЛКГ могут осложнять течение ассоциированных состояний (системная склеродермия, ВИЧ-инфекция и т.д.) и воздействие наркотиков или токсинов (циклофосфамид, митомицин и т.д.).

7.6.1. Диагностика

Диагноз ВОБЛ/ЛКГ может быть установлен с высокой вероятностью на основании комбинации клинического подозрения, физикального обследования, бронхоскопии и радиологического обследования [371]. Этот неинвазивный подход может избежать необходимости выполнять опасную диагностическую процедуру биопсию легких (золотой стандарт подтверждения гистологического диагноза ВОБЛ/ЛКГ), которую более не рекомендуется выполнять в большинстве случаев [371]. В наследуемых случаях достаточно идентификации биаллельной мутации *EIF2AK4* для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без гистологического подтверждения [28, 376]. Большинство пациентов жалуются на одышку при физической нагрузке и усталость, т.е. клинические проявления не отличаются от ЛАГ [371, 374]. При физикальном обследовании можно обнаружить изменение пальцев рук по типу “барабанных палочек” и потрескивающие хрипы при аускультации легких в базальных отделах с двух сторон, что не характерно для ЛАГ [371]. В публикациях клинических случаев показано, что пациенты с ВОБЛ/ЛКГ имеют более выраженную гипоксемию и более низкие цифры ДСЛ по сравнению с другими формами ЛАГ [92, 371]. Объяснением этому может быть наличие хронического интерстициального отека легких и пролиферации капилляров легких типичной для ВОБЛ/ЛКГ.

Рентгенография грудной клетки может выявить линии Керли В, увеличение лимфатических лимфоузлов средостения и периферическую интерстициальную инфильтрацию в дополнение к другим признакам ЛГ [92, 371]. Альтернативным методом является КТ высокого разрешения грудной клетки. Типичными изменениями, наводящими на мысль о ВОБЛ/ЛКГ, являются утолщение субплевральных септальных линий, центрлобулярные округлые изменения по типу “матового стекла” и лимфаденопатия средостения [92, 371]. Было обнаружено, что

Таблица 29

Рекомендации по ведению пациентов с ВОБЛ и легочным капиллярным гемангиоматозом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для постановки диагноза ВОБЛ/ЛКГ рекомендуется учитывать совокупность клинического обследования, физикального исследования, бронхоскопии и результатов радиологического исследования	I	C	92, 371, 378
Идентификация биаллельной мутации <i>EIF2AK4</i> рекомендуется для подтверждения диагноза наследственной ВОБЛ/ЛКГ без гистологического подтверждения	I	B	28, 376
При установлении диагноза ВОБЛ/ЛКГ необходимо как можно скорее направить пациента в центр трансплантации	I	C	371
Пациенты с ВОБЛ/ЛКГ должны наблюдаться только в центрах, имеющих большой опыт ведения больных с ЛГ, в связи с высоким риском развития отека легких после начала терапии ЛАГ-специфическими препаратами	Ila	C	371, 373, 379

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз, ЛГ — легочная гипертензия, ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких.

сочетание этих трех диагностических находок обладает 100% специфичностью для постановки диагноза ВОБЛ/ЛКГ у пациентов с ЛАГ и чувствительностью 66%. Кроме того, их присутствие, как представляется, тесно коррелирует с риском развития отека легких при лечении ЛАГ-специфическими препаратами. В/П скintiграфия легких не дает полезной информации в дифференциальной диагностике ВОБЛ/ЛКГ и ИЛАГ [377].

Поскольку ВОБЛ/ЛКГ могут быть ассоциированы со скрытыми альвеолярными геморрагиями, бронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа могут быть полезными исследованиями в диагностике. В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты бронхоальвеолярного лаважа, проведенного у 19 пациентов с ЛАГ или ВОБЛ/ЛКГ. По сравнению с ИЛАГ в 8 случаях ВОБЛ регистрировалось значительное увеличение числа клеток, более высокий процент макрофагов, нагруженных гемосидерином, и существенно повышенный индекс Голде [378].

Гемодинамическая картина при ВОБЛ/ЛКГ идентична таковой при ИЛАГ [92, 371]. Важно отметить, что ДЗЛА почти всегда в пределах нормальных значений, т.к. патологические изменения происходят в мелких венулах и капиллярах и не затрагивают крупные легочные вены [92, 371]. ВРТ может осложняться острым отеком легких [92, 371].

7.6.2. Лечение

Медикаментозное лечение ВОБЛ/ЛКГ не определено [92]. Наиболее важно знать, что вазодилататоры, и в особенности внутривенное введение эпопростенола необходимо осуществлять крайне осторожно из-за высокого риска развития тяжелого отека легких, обусловленного действием препарата [92, 373]. Тем не менее, имеются сообщения об устойчивом клиническом улучшении у отдельных пациентов при использовании этих препаратов [379]. Рекомендуются высокие дозы диуретиков, кислородотерапия и медленное повышение дозы эпопростенола [379]. Поэтому терапию ВОБЛ/ЛКГ следует проводить только в центрах с большим опытом работы с больными ЛГ и пациенты должны быть полностью информированы о рисках. В этой группе больных рассматривалось исследование применения ингибиторов ангиогенеза, таких как интерферон альфа-2а, но в настоящее время не было рекомендовано [379]. Единственным методом лечения ВОБЛ/ЛКГ является трансплантация легких, и нет сообщений о рецидиве заболевания после трансплантации. Подходящих пациентов с ВОБЛ/ЛКГ следует направлять в центр трансплантации для оценки, как только был установлен диагноз [379].

Рекомендации по ведению пациентов с ВОБЛ/ЛКГ приведены в таблице 29.

8. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2)

ЛГ является частым осложнением ЗЛКС (ЛГ, ассоциированная с ЗЛКС), часто встречается как симптом лежащего в основе состояния [4, 380] и связана с тяжестью заболевания. ЛГ, ассоциированная с ЗЛКС, может осложнять любую патологию левых камер сердца, такую как болезни клапанов сердца и врожденные пороки. Тем не менее, она наиболее часто изучалась у пациентов с СН с сохраненной или сниженной ФВ [4, 380]. Появление ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, приводит к более тяжелой симптоматике, худшей толерантности к физической нагрузке и оказывает негативное влияние на исход [4, 380, 381]. По сравнению с ЛАГ пациенты с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, (особенно в случае с СНсФВ ЛЖ) часто старше, женского пола, с более частой распространенностью сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [382] и большинство, если не все, имеют признаки метаболического синдрома [383].

Истинная распространенность ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС при СН, остается неизвестной, преимущественно потому что определение ЛГ в эпидемиологических исследованиях было основано на данных ЭхоКГ-исследования с использованием различных пороговых значений [4, 384]. Результаты инвазивного исследования гемодинамики описаны в ограничен-

ном числе одноцентровых публикаций [4]. При ретроспективном анализе, выполненном крупным центром ЛГ, ЗЛКС были идентифицированы в качестве причины ЛГ у 36% всех пациентов, направленных на обследование, из которых 55% имели “пассивную” ЛГ, характеризующуюся ТПГ <12 мм рт.ст. [151, 385].

ЛГ развивается при ЗЛКС в ответ на пассивную обратную передачу давления наполнения, главным образом за счет диастолической дисфункции ЛЖ, усиленной митральной регургитацией, вызванной физической нагрузкой и потерей комплаентности ЛП [4]. У некоторых больных эти чисто механические компоненты венозного застоя могут вызвать эффект наложения, с присоединением вазоконстрикции легочных сосудов, снижением биодоступности ОА, повышения экспрессии эндотелина, десенситизации к вазодилатации, обусловленной действием натрийуретического пептида, и ремоделирования сосудов [4, 380, 386]. Это приводит к дальнейшему увеличению ДЗЛА и может привести к заболеванию сосудов легких, увеличению постнагрузки ПЖ и ПЖ недостаточности [4].

Дефиниция ЛГ и различие между пре- и посткапиллярной ЛГ основаны на определенном уровне давления. Это объясняет, почему ТПГ, т.е. разница между средним ДЛА и ДЗЛА, был использован для разграничения “пассивной” ЛГ (ТПГ <12 мм рт.ст.) от “активной” ЛГ (ТПГ ≥12 мм рт.ст.) [151]. Однако это определение и сопутствующая терминология были неудовлетворительными до такой степени, что для характеристики гемодинамики некоторых пациентов с выраженными изменениями в малом круге кровообращения часто использовался термин “диспропорциональная” ЛГ, ассоциированная с ЗЛКС [4, 151]. В идеале “диспропорциональность” должна определяться гемодинамическим параметром, который будет (1) маркером заболевания, (2) менее зависимым от изменений ДЗЛА и ударного объема и (3) учитывать пульсирующую природу легочного кровотока [4, 81]. Значение ТПГ зависит от всех параметров среднего ДЛА, включая кровоток, резистентность и давление наполнения левых камер сердца [4, 81, 82]. Напротив, диастолическое ДЛА при сравнении с СДЛА и средним ДЛА менее зависимо от ДЗЛА при любом значении ударного объема [4, 81]. Складывается мнение, что ДПГ (определяемый как диастолическое ДЛА-ДЗЛА) лучше всего подходит для характеристики заболевания сосудов легких [4, 81]. У здоровых индивидуумов значение ДПГ находится в пределах 1–3 мм рт.ст. и у пациентов, которым проводится исследование по поводу заболевания сердца (кроме шунтов), ДПГ остается ≤5 мм рт.ст. в большинстве случаев [4, 81, 387].

Недавно были опубликованы результаты исследований, посвященных роли ДПГ и ТПГ в прогно-

зировании исходов у пациентов с СН [83, 385, 388]. По данным одноцентрового исследования, включавшего 3107 пациентов, ДПГ >7 мм рт.ст. был ассоциирован с более худшим прогнозом в подгруппе больных с повышенным ТПГ >12 мм рт.ст. [385]. В другом исследовании, включавшем 463 пациента с ФВ ЛЖ <40%, риск смерти был выше у пациентов с ЛГ, когда определение ЛГ основывалось на ЛСС ($p<0,01$), с более высокой летальностью у больных с ЛСС ≥3 ед. Вуд [387]. Тем не менее, исход не отличался, был ли ТПГ меньше или больше, чем 12 мм рт.ст. [83], предполагая, что последний может быть менее дискриминантным чем ЛСС при наличии ЛГ. Интересно, что авторы сообщили, что податливость ЛА была независимым маркером прогноза. Другие исследователи так же подтвердили это наблюдение, предполагая наличие нарушения податливости ЛА при СН [389] даже при отсутствии ЛГ [390]. Среди 25450 пациентов, перенесших трансплантацию сердца в США, у 22, 6% больных ТПГ превышал 12 мм рт.ст. [83]. В этой конкретной ситуации не было обнаружено, что ДПГ имел предсказательное значение неблагоприятного исхода на при любом уровне исследования. Другое недавнее исследование показало отсутствие прогностического значения ДПГ, даже если возникали существенные методологические ограничения [391]. Несмотря на ограничивающий проспективный характер этих исследований, они не дают четкого ответа на вопрос, какой показатель является лучшим в прогнозировании исхода у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС. Таким образом, для обеспечения согласованности с общим определением ЛГ, рекомендуется использовать комбинацию показателей ДПГ и ЛСС, чтобы охарактеризовать различные типы ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, т.е. изолированную посткапиллярную ЛГ и прекапиллярную ЛГ (табл. 3).

8.1. Диагностика

При ЗЛКС и особенно при ЛЖ СН ЛГ можно легко заподозрить, используя пошаговый подход, совмещающий клиническую картину, специфические ЭхоКГ-признаки и другие методы, такие как ЭКГ и визуализирующие методики. Хотя ни один показатель не может дифференцировать ЛГ, ассоциированную с ЗЛКС, от прекапиллярной ЛГ, наличие многочисленных факторов риска и результаты обследования должны вызвать подозрение на ЛГ, ассоциированную с ЗЛКС (табл. 30). Следует предполагать ЛГ, когда пациенты обращаются с необъяснимыми симптомами, признаками недостаточности правых камер сердца и сопутствующими заболеваниями, связанными с ЛГ, такими как синдром сонного апноэ, ХОБЛ, ТЭЛА в анамнезе и факторами риска развития ЛАГ.

Таблица 30

Примеры основных факторов, позволяющих предполагать ЛГ 2 группы

Клиническая презентация	Эхокардиография	Другие признаки
Возраст >65 лет	Структурные изменения левых камер сердца • Заболевания клапанов левых камер сердца • Увеличение ЛП (>4,2 см) • Флотация МПП вправо • Дисфункция ЛЖ • Концентрическая гипертрофия ЛЖ и/или увеличение массы миокарда ЛЖ	ЭКГ • ГЛЖ и/или ГЛП • ФП/ТП • БЛНПГ • Наличие зубцов Q
Симптомы ЛЖ сердечной недостаточности	Показатели доплерографического исследования повышены: • Увеличение соотношения E/e' • >2-3 тип нарушения трансмитрального кровотока	Другие данные визуализирующих методик исследования • Линии Керли В • Выпот в плевральной полости • Отек легких • Увеличение ЛА
Признаки метаболического синдрома	Отсутствие • Дисфункции ПЖ • Среднесистолического прикрытия кровотока в ЛА • Выпота в полость перикарда	
Анамнез заболевания сердца (в прошлом или настоящем)		
Персистирующая фибрилляция предсердий		

Сокращения: ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, МПП — межпредсердная перегородка, ЛП — левое предсердие, ГЛП — гипертрофия ЛП/дилатация, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек.

Соответствующая роль водной нагрузки и пробы с физической нагрузкой для выявления ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, у пациентов с СФВЛЖ в настоящее время не стандартизованы, отсутствуют нормальные значения показателей, что не позволяет создать четкие рекомендации для врачей. Кроме того, высказано предположение, что у пациентов с ЛАГ может быть аномальное повышение уровня ДЗЛА в ответ на водную нагрузку [77].

Показания для выполнения КПКС у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, которую следует выполнять преимущественно планово и в стабильном состоянии пациента, приведены в таблице 10.

8.2. Лечение

Основная цель терапии ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, должно быть улучшение общего ведения основного заболевания до рассмотрения конкретных мер для лечения ЛГ. Такой подход включает в себя коррекцию клапанных пороков при наличии показаний и агрессивную терапию СН со снижением систолической функции ЛЖ [4, 392]. Некоторым пациентам могут принести пользу неспецифические вазодилататоры, такие как нитраты и гидралазин, хотя количество доказательств, подтверждающих эту стратегию, ограничено [4, 392]. При тяжелой СН решающее значение имеет контроль волемического состояния, что может потребовать инвазивного мониторинга [4, 393]. Кроме того, было показано, что имплантация устройства для механической поддержки ЛЖ приводит к снижению давления в ЛА путем разгрузки ЛЖ без увеличения риска постимплантационной недостаточности ПЖ [4, 393, 395]. Следует контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и признаки метаболического синдрома [4, 392]. Необходимо диагностировать и лечить сопутствующие заболевания, ведущие к ЛГ, включая ХОБЛ, синдром сонного апноэ и ТЭЛА. В отличие от этого, нет никаких убедительных доказанных рекомендаций для лечения СНсФВ ЛЖ [392].

Основанием для использования ЛАГ-специфической терапии при ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, было поддержано острыми и краткосрочными исследованиями с применением простаноидов, БРЭ и ИФДЭ-5. Большинство этих исследований последовательно сообщили об улучшении гемодинамики, физической работоспособности и симптомов [4, 396]. Однако эти исследования несут значительные методологические ограничения (малый размер выборки, единственный центр, неясные данные о дизайне или отсутствие процесса рандомизации), которые не обеспечивают достаточно доказательств, подтверждающих использование этих препаратов в клинической практике [4]. Кроме того, нет доказательств того, что острые изменения в малом круге кровообращения могут иметь значение в сердечно-сосудистой

хирургии, такой как трансплантация сердца и/или имплантация устройства для механической поддержки ЛЖ [4, 380].

В недавнем многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании [397] 201 пациент с ЛГ вследствие систолической СН был рандомизирован в четыре группы для сравнения трех доз риоцигуата (0,5, 1 и 2 мг т.р.д.) с плацебо в течение 16 недель. Никакого влияния на первичную конечную точку (изменение среднего ДЛА через 16 недель) не наблюдалось при применении любой дозы риоцигуата по сравнению с плацебо [397].

В настоящее время проводятся два многоцентровые клинические испытания у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, с применением силденафила (SiHNF (NCT01616381)) и мацитентана (Мелодия-1

Таблица 31

Ведение пациентов с ЛГ
при заболеваниях левых камер сердца

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Оптимизация лечения основного заболевания рекомендуется перед принятием решения об обследовании ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС (т.е. лечение структурной патологии сердца)	I	B	396
Рекомендуется выявлять другие причины ЛГ (т.е. ХОБЛ, синдром сонного апноэ, ТЭЛА, ХТЭЛГ) и лечить их соответствующим образом до принятия решения об обследовании ЛГ, обусловленной ЗЛКС	I	C	396
Инвазивное исследование при ЛГ рекомендуется проводить на фоне корректированного волюмического статуса	I	C	
Пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, и выраженным прекапиллярным компонентом, на что указывает высокий ДПГ и/или высокое ЛСС, следует направлять в экспертный центр ЛГ для выполнения полного диагностического обследования и принятия индивидуальной лечебной стратегии	IIa	C	
Важность и роль вазореактивного теста у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, не определена, за исключением больных, являющихся кандидатами на трансплантацию сердца и/или имплантацию механического устройства для поддержки ЛЖ	III	C	396
Использование ЛАГ-одобренной терапии у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, не рекомендуется	III	C	396

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ДГД — диастолический градиент давления, ЗЛКС — заболевание левых камер сердца, ЛЖ — левый желудочек, ТЭЛА — тромбоэмболия в легочную артерию, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

(NCT02070991)), причем последний является единственным исследованием, требующим выполнения КПКС.

Поэтому нет никаких новых доказательств, подтверждающих использование ЛАГ терапии у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, частично из-за отсутствия исследований, стратифицирующих именно пациентов, имеющих ЛГ и/или с ориентацией на конкретно это состояние. Такие исследования необходимы для решения данной области неудовлетворенных медицинских потребностей, и пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ следует включать в клинические испытания. Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, приведены в таблице 31.

Таблица 32

Гемодинамическая классификация ЛГ
вследствие заболевания легких [9]

Терминология	Гемодинамика (катетеризация правых камер сердца)
ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ без ЛГ	Среднее ДЛА <25 мм рт.ст.
ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с ЛГ	Среднее ДЛА ≥25 мм рт.ст.
ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с тяжелой ЛГ	Среднее ДЛА >35 мм рт.ст., или среднее ДЛА ≥25 мм рт.ст. при наличии низкого сердечного выброса (СИ <2,5 л/мин, не объяснимого другими причинами)

Сокращения: СИ — сердечный индекс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, КЛФЭ — комбинированный легочный фиброз и эмфизема, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, ДЛА — давление в легочной артерии, среднее ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия.

9. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии (группа 3)

Патология, патофизиология и эпидемиология этих состояний обсуждались ранее (Раздел 4). Наиболее распространенными заболеваниями легких, ассоциированными с ЛГ являются ХОБЛ, интерстициальная болезнь легких и комбинированные легочный фиброз и эмфизема. Редкие заболевания, такие как клетки гранулематоз Лангерганса или саркоидоз представлены в Web таблице VIII. При любом заболевании легких, развитие ЛГ сопровождается ухудшением переносимости физической нагрузки, нарастанием гипоксемии и снижением выживаемости [398-400]. Тяжесть ЛГ, как правило, слабо связана с тяжестью основной патологии легких [401, 402]. Наиболее распространенные маркеры ЛГ являются непропорционально низкая ДСЛ и низкое давление CO₂ [401, 402].

Гемодинамическая классификация ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, приведена в таблице 32 [20]. В случае тяжелой ЛГ, другие возможные причины, такие как ЗЛКС или ХТЭЛГ должны быть исключены. У некоторых больных с патологией легких и ЛГ, особенно у пациентов с легкой формой заболевания легких, но тяжелой ЛГ, трудно определить, является ли ЛГ результатом патологии легких или пациент страдает от двух заболеваний, т.е. ЛАГ и хронического заболевания легких. Эти пациенты должны быть направлены в ЛГ-центр, где есть также опыт работы в области пульмонологии.

9.1. Диагностика

Клинические симптомы и физикальные признаки ЛГ бывает трудно выявить у пациентов с респираторными расстройствами. Кроме того, у пациентов с патологией легких, периферические отеки не обязательно указывают на недостаточность ПЖ, это также может быть результатом воздействия гипоксемии и гиперкапнии на систему ренин-ангиотензин-альдостерон. Сопутствующие ЗЛКС,

Таблица 33

Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиография рекомендуется для неинвазивной диагностики при подозрении ЛГ у пациентов с заболеванием легких	I	C	403, 405
Пациентов с эхокардиографическими признаками тяжелой ЛГ и/или тяжелой ПЖ дисфункции рекомендуется ^d направлять в экспертный центр	I	C	
Оптимальное лечение основного заболевания легких, включая длительную терапию O ₂ , у пациентов с хронической гипоксемией рекомендуется у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких	I	C	169
Пациентов с признаками тяжелой ЛГ/тяжелой ПЖ недостаточности следует направлять в центр ЛГ для подбора индивидуальной терапии	Ila	C	
КПКС не рекомендуется при подозрении ЛГ у пациентов с заболеванием легких, за исключением случаев, когда определяется стратегия лечения (например, трансплантация легких, альтернативный диагноз, таких как ЛАГ или ХТЭЛГ, потенциальная возможность включения в клиническое исследование)	III	C	169
У пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких не рекомендуется использовать одобренную ЛАГ терапию	III	C	411-416

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — эта рекомендация не относится к пациентам с терминальной стадией заболевания легких, которые не рассматриваются в качестве кандидатов на трансплантацию легких.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ПЖ — правый желудочек.

которые часто встречаются у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, могут также способствовать развитию ЛГ. Как правило, пациенты с симптомами, которые являются более серьезными, чем ожидалось на основании результатов ИФЛ, должны в дальнейшем обследоваться, в особенности с помощью ЭхоКГ для поиска ЗЛКС или ЛГ.

ЭхоКГ остается наиболее широко используемым неинвазивным диагностическим инструментом для оценки ЛГ. Показания к ЭхоКГ у больных с заболеваниями легких включают клиническое подозрение значительной ЛГ или сопутствующего ЗЛКС. Следует, однако, отметить, что точность ЭхоКГ у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболеваний органов дыхания является низкой [403-405]. Пациенты с клиническими или ЭхоКГ-признаками тяжелой ЛГ и/или тяжелой дисфункции ПЖ должны быть направлены в ЛГ центр.

Точный диагноз ЛГ основан на измерениях, полученных во время КПКС. Потенциальными показаниями для КПКС при тяжелых заболеваниях легких являются: (1) уточнение диагноза или исключение ЛГ у кандидатов на хирургическое лечение (трансплантацию, уменьшение объема легких), (2) подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ, (3) эпизоды ПЖ недостаточности и (4) сомнительные ЭхоКГ-данные в случаях с высоким уровнем подозрения и возможными терапевтическими последствиями.

9.2. Лечение

В настоящее время специфическая терапия для ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, отсутствует. Показано, что долгосрочное применение O₂ частично снижает прогрессирование ЛГ при ХОБЛ. Тем не менее, ДЛА редко возвращается к нормальным значениям, а структурные аномалии легочных сосудов устойчиво сохраняются [169]. При лечении интерстициальных заболеваний легких влияние длительной O₂ терапии на прогрессирование ЛГ менее определено. Терапия с помощью обычных вазодилататоров, таких как БКК не рекомендуется, так как они могут нарушить газообмен в связи с ингибированием гипоксической легочной вазоконстрикции [406-408], и из-за их недостаточной эффективности после длительного применения [409, 410].

Публикаций, посвященных опыту работы с целевой ЛАГ терапией не хватает, и до сих пор не существует никаких доказательств, полученных в результате проведения РКИ, что применение ЛАГ препаратов приведет к улучшению симптомов или исходов у больных с заболеваниями легких [411-416].

Таким образом, пациенты с заболеванием легких и ЛГ, в состоянии гипоксемии должны получать долгосрочную терапию O₂, с адаптацией общих рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ. Лечение основного заболевания легких должно быть оптимизиро-

вано. Применение препаратов, одобренных для ЛАГ не рекомендуется у пациентов с ЛГ вследствие патологии легких. Пациенты с подозрением на ЛАГ в дополнение к их заболеваниям легких (характеризуются умеренными изменениями паренхимы легких, симптомы недостаточно объясняются механическими нарушениями в легких и пациенты имеют гемодинамический фенотип ЛАГ, то есть тяжелую ЛГ с высоким ЛСС и низким МОК) могут быть получать лечение в соответствии с рекомендациями для пациентов с ЛАГ, имея в виду возможные последствия сопутствующей патологии легких и ответ на терапию.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких представлены в таблице 33.

10. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (группа 4)

ХТЭЛГ является болезнью, характеризующейся обструктивным ремоделированием ЛА вследствие

тромбоэмболии крупных сосудов. Совокупная заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых 2-х лет после эпизода симптомной ТЭЛА [417]. Широкие границы погрешности вероятно обусловлены неудовлетворительным направлением пациентов, скудностью ранней симптоматики и трудностью в дифференцировке острого эпизода ТЭЛА от симптомов предшествующей ХТЭЛГ [418]. Хотя точная распространенность и ежегодная заболеваемость ХТЭЛГ неизвестны, некоторые данные указывают на то, что это заболевание может возникать у 5 человек на миллион населения в год [419].

При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует рассматривать и лечить следующие состояния, опираясь на современные наилучшие знания. Эти состояния включают в себя саркому ЛА, эмболию опухолевыми клетками, паразитические (эхинококковые кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы ЛА (табл. 4).

10.1. Диагностика

Проведение регулярного скрининга ХТЭЛГ после эпизода ТЭЛА не поддерживается текущими данными; значительное число случаев ХТЭЛГ развивается при отсутствии предшествующего острого эпизода ТЭЛА.

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 63 года, и оба пола поражаются в равной степени; [25] случаи ХТЭЛГ в педиатриче-

ской практике редки [287, 420]. Клинические симптомы и признаки являются неспецифическими или отсутствуют на ранних стадиях ХТЭЛГ, только с появлением признаков недостаточности правых камер сердца при поздних стадиях заболевания диагноз ХТЭЛГ становится очевидным. Таким образом, ранняя диагностика остается проблемой при ХТЭЛГ, в среднем проходит около 14 месяцев между появлением симптомов и постановкой диагноза в экспертном центре [421]. Когда они присутствуют, клинические симптомы ХТЭЛГ могут напоминать острую ТЭЛА или ИЛАГ; в последнем случае, отеки и кровохарканье возникают чаще у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как обмороки чаще встречается у больных с ИЛАГ [422].

Диагноз ХТЭЛГ основывается на результатах обследования, полученных после 3 месяцев адекватной антикоагулянтной терапии для того, чтобы различить ХТЭЛГ от “подострой” ТЭЛА. Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимы следующие данные: среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. и среднее ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., несогласованные дефекты перфузии при сцинтиграфии легких и специфические диагностические признаки ХТЭЛГ, выявляемые на МСКТ-ангиографии, МРТ или обычной легочной ангиокинематографии, такие как кольцевые стенозы, сетевидные/щелевидные изменения просвета сосуда и хронические тотальные окклюзии (изменения в виде взбухания или клиновидного сужения).



Рис. 3. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ.

Примечание: ^а — при выполнении единственного визуализирующего исследования КТ ангиопульмонографии можно не диагностировать ХТЭЛГ.

Сокращения: КПКС — катетеризация правых камер сердца, КТ — компьютерная томография, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, В/П — вентиляционно-перфузионный.

Некоторые пациенты, в особенности с односторонней полной обструкцией кровотока, могут иметь нормальную гемодинамику малого круга кровообращения в покое, несмотря на наличие признаков заболевания. Эти пациенты также считаются больными ХТЭЛГ и ведутся соответствующим образом. Подходящая терминология для описания этого состояния хронической тромбоэмболической легочной болезни до сих пор отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ представлен на рисунке 3.

В то время как КТ ангиопульмонография является исследованием выбора в диагностике острой ТЭЛА, планарная В/П сцинтиграфия легких остается главным методом первой линии для визуализации ХТЭЛГ, так как для постановки диагноза она обладает чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95% [47]. В отличие от этого, при ИЛАГ и ВОБЛ перфузионная сцинтиграфия легких, как правило, показывает несегментные дефекты или картину нормальной перфузии легких [377]. Более поздние работы показывают, что как В/П сцинтиграфия так и современная КТ ангиопульмонография могут быть точными методами для обнаружения ХТЭЛГ, с отличной диагностической эффективностью в опытных руках (чувствительность 100%, 93,7% специфичность и 96,5% точность для В/П и 96,1%, 95,2% и 95,6%,

соответственно, для КТ ангиопульмонографии) [93, 423, 424].

МСКТ ангиопульмонография стала признанным методом визуализации для подтверждения ХТЭЛГ [93], однако, выполнение только этого визуализирующего исследования не позволяет исключить ХТЭЛГ [47]. С помощью КТ ангиопульмонографии можно диагностировать осложнения ХТЭЛГ, такие как дилатация ЛА, сопровождающаяся компрессией левой коронарной артерии и гипертрофированные бронхиальные артериальные коллатерали, которые могут привести к кровохарканию.

КТ высокого разрешения грудной клетки, позволяет оценить состояние паренхимы легких и выявить эмфизему, патологию бронхов или интерстициальные заболевания легких, а также инфаркты, мальформации сосудов и перикарда, и деформации грудной стенки. Перфузионные несоответствия проявляются в виде мозаичной картины паренхимы легких, с темными участками, соответствующими зонам пониженной перфузии. Хотя мозаичный паттерн часто регистрируется у пациентов с ХТЭЛГ, он также может наблюдаться до 12% пациентов с ЛАГ [425]. Считается, что МР томографии сосудов легких по-прежнему уступает КТ [426], но этот способ, а также КТ с конусным лучом [427, 428] ангиоскопия внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерент-



Рис. 4. Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Примечание: ^а — пациенты, которым по техническим причинам можно выполнить оперативное лечение, но имеющие неприемлемое соотношение риска: пользы, могут быть направлены на БАЛА, ^б — в некоторых центрах лекарственная терапия и БАЛА инициируются одновременно.

Сокращения: БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

ная томография, могут дополнительно использоваться в соответствии с местным опытом и практикой.

КПКС является важным диагностическим инструментом. Уровень предоперационного и сразу послеоперационного ЛСС является маркером долгосрочного прогноза [429]. Заключительным этапом диагностического процесса является селективная ангиопульмонография, которую необходимо выполнять в переднезадней и боковой проекциях. Она выявляет кольцевидные стенозы, сетевидные и шелевидные изменения просвета сосудов, изменения мешотчатого типа, нерегулярность стенки сосудов и полную обструкцию артерии, коллатерали бронхиальных артерий, а также помогает в технической оценке операбельности больного.

10.2. Лечение

10.2.1. Хирургическое лечение

ЭЭЛА является методом выбора при лечении ХТЭЛГ (рис. 4). В Европе внутрибольничная смертность в настоящее время невысокая и составляет 4,7% [430], а в ряде крупных центров даже ниже [431]. У большинства пациентов значительно уменьшается симптоматика и практически нормализуется гемодинамика [430-432]. В отличие от хирургической эмболектomie при острой ТЭЛА, лечение ХТЭЛГ требует билатеральной эндартерэктомии с доступом через медиальный слой ЛА. Операция выполняется в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения [431], и не требует церебральной перфузии [433].

Операбельность больных с ХТЭЛГ определяется несколькими факторами, которые непросто стандартизировать; они определяются с пригодностью пациента, опытом хирургической бригады и имеющимися ресурсами. Общие критерии включают предоперационной ФК-ВОЗ II-IV и хирургическую доступность тромбов в основных, долевыми или сегментарных ЛА. Преклонный возраст сам по себе не является противопоказанием к операции. В противопоказаниях к ЭЭЛА отсутствуют уровень ЛСС и показатели тяжести ПЖ дисфункции.

В тяжелых случаях в послеоперационном периоде рекомендуется ЭКМО в качестве стандартной медицинской помощи в центрах ЭЭЛА [434-436]. Ранний послеоперационный реперфузионный отек может потребовать вено-артериальной ЭКМО, и вено-венозная ЭКМО может стать “мостом” перед экстренной трансплантации легких при тяжелой персистирующей ЛГ.

Пациенты, которым была не выполнена ЭЭЛА или страдающие от персистирующей ХТЭЛГ или резидуальной ЛГ после ЭЭЛА, имеют плохой прогноз.

10.2.2. Медикаментозное лечение

Оптимальное медикаментозное лечение ХТЭЛГ состоит из антикоагулянтов и диуретиков, а также

O₂ в случаях СН или гипоксемии. На протяжении всей жизни рекомендуется прием антикоагулянтов даже после выполнения ЭЭЛА. Данных об эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов нет. Несмотря на отсутствие консенсуса, рутинная постановка кава-фильтра не поддерживается имеющимися доказательствами. Наличие микроангиопатии при ХТЭЛГ дает обоснование для использования не по прямому назначению лекарственных средств, утвержденных к применению у больных с ЛАГ [25]. По данным некоторых нерандомизированных исследований с применением ЛАГ-специфической терапии было отмечено улучшение переносимости физической нагрузки и гемодинамики [437-439]. Лекарственная терапия ХТЭЛГ-специфическими ЛАГ препаратами может быть оправдана у пациентов, которых невозможно прооперировать или при наличии неприемлемого соотношения риска: пользы (рис. 2). Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ЭЭЛА так же могут быть кандидатами для целевой терапии. У операбельных больных с тяжелыми нарушениями гемодинамики применение специфической терапии в качестве “моста” к выполнению ЭЭЛА не обосновано научными данными.

Неселективный антагонист эндотелина, бозентан был изучен у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЭЭЛА в течение 16 недель терапии; первичные конечные точки, такие как снижение ЛСС и увеличение Т6МХ, не были достигнуты [440]. Однако назначение перорального стимулятора рГЦ, риоцигуата у 261 пациента из 446 скринированных больных с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЭЭЛА, в течение 16 недель терапии привело к увеличению дистанции прохождения в Т6МХ в среднем на 39 м ($p < 0,001$, первичная конечная точка) и разницы ЛСС в среднем в 246 $\text{дин} \cdot \text{см} \cdot \text{сек}^{-5}$ ($p < 0,001$, вторичная конечная точка) при отсутствии изменения во времени до клинического ухудшения [441].

Предоперационная лекарственная терапия не определена, так как величина эффектов такого подхода была невелика в одном РКИ [442]. В одном ретроспективном исследовании не было получено разницы в исходах, но отмечалась задержка в оперативном лечении для пациентов, получавших лекарственную терапию [442]. Проспективные РКИ необходимо проводить у пациентов с потенциальной выгодой лечения; например, пациентов с высоким ЛСС и технически сложной анатомией.

После ЭЭЛА, пациенты должны наблюдаться в ХТЭЛГ центрах, по крайней мере, с однократной оценкой гемодинамики через 6-12 месяцев после вмешательства.

10.2.3. Интервенционное лечение

В 2001г Feinstein, et al. и остальные [443] опубликовал серию из 18 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, которым выполнялась баллонная дилатация ЛА. Несмотря на значительное снижение среднего ДЛА, у 11 пациентов развился реперфузионный отек легких и 3 потребовалась механическая вентиляция легких. В последнее время японские исследователи усовершенствовали БАЛА путем использования меньшего количества инфляций баллона за сеанс в одном или двух легочных сосудистых сегментах и применения внутрисосудистой визуализации [444-446]. Для улучшения функции ПЖ в среднем требуется 4,8 сеансов БАЛА на одного пациента [57]. Бережный подход с вмешательством только в зоне кровоснабжения одной доли за одну сессию и крайне осторожный подбор размера баллона снизили частоту реперфузионного отека легких до 2% в отдельных центрах [447]. Хотя БАЛА все еще не используется широко [448], она быстро завоевывает внимание во всем мире. БАЛА должна выполняться только в центрах, имеющих большой опыт по ведению пациентов с ХТЭЛГ.

Рекомендации по ведению пациентов с ХТЭЛГ представлены в таблице 34. Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рисунке 4.

11. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами развития (группа 5)

ЛГ с неясными и/или множественными механизмами (группа 5, табл. 4) включает в себя несколько заболеваний с многофакторными этиопатогенетическими путями. Общей чертой этих заболеваний является то, что механизмы ЛГ плохо изучены и могут включать в себя легочную вазоконстрикцию, пролиферативную васкулопатию, внешнюю компрессию, внутреннюю окклюзию, СН с высоким СВ, сосудистую облитерацию и ЛЖ СН (Web табл. VIII).

Эти пациенты нуждаются в тщательном обследовании. Лечение должно соответствовать основному диагнозу; лечение ЛГ является вторичным. Необходимо следовать аксиоме “Лечить легкие, а не давление”. РКИ с применением одобренных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛГ 5 группы отсутствуют [450]. Следует уделять особое внимание некоторым заболеваниям, описанным в Web таблице VII, которые могут иметь венозный компонент ЛГ (ВОБЛ), течение которого может значительно усугубиться при использовании вазодилататоров легочного артериального звена.

12. Определение референтного центра по ведению пациентов с ЛГ

ЛАГ является редким заболеванием. Поскольку в целом медицинские центры с большим объемом пациентов стараются достигать наилучших резуль-

Таблица 34

Рекомендации по ведению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов, перенесших ТЭЛА, с сохраняющейся одышкой при физической нагрузке следует подозревать ХТЭЛГ	Ila	C	449
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C	91
У всех пациентов с ХТЭЛГ должна оцениваться возможность оперативного лечения и решение относительно других стратегий лечения должны приниматься мультидисциплинарной командой экспертов	I	C	91
Рекомендуется выполнение хирургической ЭЭЛА у пациентов с ХТЭЛГ в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного ареста	I	C	91
Назначение рииоцигуата рекомендуется у симптомных пациентов с персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ по оценке группы специалистов, ведущих пациентов с ХТЭЛГ, включая не менее одного хирурга, имеющего экспертные знания в области ЭЭЛА	I	B	441
Можно обсуждать применение не по назначению одобренных для ЛАГ, препаратов, у симптомных пациентов с ХТЭЛГ, признанной неоперабельной по оценке группы специалистов, ведущих пациентов с ХТЭЛГ, включая не менее одного хирурга, имеющего экспертные знания в области ЭЭЛА	Ilb	B	437-440
Интервенционная БАЛА может обсуждаться у пациентов, которые по техническим причинам признаны неоперабельными или имеют неблагоприятное соотношение риск:польза для ЭЭЛА	Ilb	C	57, 444-446, 448
Скрининг ХТЭЛГ у асимптомных больных, перенесших ТЭЛА, в настоящее время не рекомендован	III	C	417

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии.

татов ведения больных, то создание экспертных центров является клинически и экономически весьма желательным и поддерживается организациями пациентов. Целью специализированного центра являются новые направления больных, проведение оценки и исследования всех нозологий ЛГ, повседневного надлежащего ведения пациентов с применением ЛАГ- и ХТЭЛГ-специфических препаратов, работа в тесном контакте с другими

Таблица 35
Рекомендации для референтных центров
по ведению пациентов с ЛГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Референтным центрам рекомендуется обеспечить ведение пациентов мультидисциплинарной командой (специалисты в области кардиологии и пульмонологии, медицинские сестры, радиологи, работники социальной и психологической помощи, соответствующие консультанты)	I	C
Референтным центрам рекомендуется иметь прямые связи и возможность быстрого направления в другие медицинские учреждения и отделения (такие как ревматологическое отделение, отделение семейного планирования, ЭЭЛА, трансплантации легких, врожденных пороков сердца у взрослых)	I	C
Следует учитывать, что в референтный центр должен наблюдать не менее 50 пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ и принимать по меньшей мере, два новых пациента в месяц с документированной ЛАГ или ХТЭЛГ	Ila	C
Следует учитывать, что референтный центр должен выполнять по меньшей мере, 20 вазореактивных тестов в год у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ	Ila	C
Референтному центру следует принимать участие в совместных клинических исследованиях у пациентов с ЛАГ, включая II и III фазы клинических исследований	Ila	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЛАГ — ЛАГ, индуцированная приемом лекарств, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии.

медицинскими работниками с целью получения лучших результатов у пациентов, выполнение аудиторских проверок, исследовательской работы и обучения.

Консультативные центры должны иметь достаточное количество пациентов, находящихся на длительной терапии, а также новых направлений больных, чтобы соответствовать статусу. Идеальное число пациентов, наблюдающихся в центре для взрослых больных должно быть не менее 200 в год, из которых, по меньшей мере половина имеет окончательный диагноз ЛАГ. В странах с населением более 10 млн человек, взрослые центры в идеале должны увеличить число принимаемых больных свыше 300 ежегодно. Рекомендуется, чтобы в референтном центре наблюдались, по меньшей мере, 50 пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ и два новых пациента в месяц направлялись в центр с документированной ЛАГ и ХТЭЛГ. Для педиатрических центров рекомендуемое число новых обращений в год составляет 30-50 пациентов. Количество больных и обращений могут быть адаптированы в соответствии с конкретными характеристиками страны (распределение населения, географические ограничения, и т.д.).

12.1. Условия и навыки, требуемые для референтного центра

1. Оказание медицинской помощи в референтном центре должно осуществляться мультидисциплинарной командой врачей, которая, как минимум, должна включать в себя [451-456]:

(а) два консультирующих врача (обычно один или оба специалиста кардиологи или пульмонологи), имеющие опыт ведения пациентов с ЛГ, в амбулаторных условиях, в стационаре и в обсуждении ведения больных в условиях мультидисциплинарной команды

(б) медицинская сестра

(с) рентгенолог с опытом работы в визуализации у пациентов с ЛГ

(д) кардиолог или врач, работающий с пациентами с ЛГ, имеющий опыт в ЭхоКГ

(е) кардиолог или врач, работающий с пациентами с ЛГ, имеющий опыт в КПКС и проведении ВРТ

(и) доступ к организациям психологической и социальной поддержки

(к) соответствующая дежурная и консультативная служба

2. Референтному центру рекомендуется иметь доступ к следующим службам:

(а) отделение с персоналом, имеющим опыт работы с больными с ЛГ

(б) отделение интенсивной терапии с соответствующим опытом работы

(с) врача специалиста амбулаторной помощи

(д) отделение неотложной медицинской помощи

(е) диагностические подразделения, включающие ЭхоКГ, КТ, сцинтиграфию, МР томографию, ультразвуковую диагностику, тестирование с физической нагрузкой, функциональные тесты легких и катетеризацию полостей сердца, лабораторную диагностику

(и) доступ к полному спектру специфической ЛАГ и ХТЭЛГ лекарственной терапии, имеющейся в стране

3. Референтным центрам рекомендуется создавать устойчивые связи (т.е. критерии направления, пути направления больных и клинические протоколы ведения пациентов) со следующими необходимыми службами в рамках одного центра [452]:

(а) генетика

(б) ревматология

(с) планирование семьи

(д) ЭЭЛА

(е) трансплантация легких

(и) ВПС у взрослых

4. Референтным центрам следует рассматривать возможность проведения проверки соблюдения принципов установленных рекомендаций и клинических исходов, который включает анализ выживаемости. Ревизии должны также проводить сравнительную оценку работы в пределах одной стороны, где существует более одного референтного центра.

5. Референтные центры должны рассматривать возможность совместного участия в клинических исследованиях у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, включая II и III фазу.

6. Референтным центрам следует заниматься информированием о критериях направления и обеспечением образовательного процесса обо всех аспектах ЛГ соответствующих медицинских работников. В особенности это касается молодых специалистов, которых вместе со старшими коллегами следует направлять на обучающие курсы.

7. Референтные центры должны участвовать в становлении и включении в работу сети центров ЛГ в пределах страны, где есть более одного ЛГ центра.

8. Референтным центрам следует поддерживать связи с национальными и/или Европейскими пациентскими организациями. Рекомендации для референтного центра ЛГ приведены в таблице 35.

13. Основные послания из рекомендаций что делать и чего не делать

Диагностика ЛГ		
Катетеризация правых камер сердца рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ (ЛАГ-группа 1) и определения тактики ведения	I	C
Проведение ВРТ рекомендуется у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, индуцированной приемом препаратов для идентификации пациентов, которых можно лечить высокими дозами БКК	I	C
Тяжесть ЛАГ		
Тяжесть ЛАГ рекомендуется оценивать, опираясь на совокупность данных клинического обследования, нагрузочных тестов, биохимических маркеров, результатов ЭхоКГ и исследования гемодинамики (табл. 13, 14) и выполнять регулярное обследование каждые 3-6 месяцев у стабильных больных (табл. 14)	I	C
Общие мероприятия при ЛАГ		
Рекомендуется избегать беременности пациенткам с ЛАГ	I	C
Терапия ЛАГ		
Референтным центрам рекомендуется обеспечить ведение пациентов мультидисциплинарной командой (специалисты в области кардиологии и пульмонологии, медицинские сестры, радиологи, работники социальной и психологической помощи, соответствующие консультанты)	I	C
Пациентам с ЛАГ, ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, больным с низким или промежуточным риском рекомендуется начинать лечение с одобренной ЛАГ-специфической монотерапии (табл. 19)	I	A

Пациентам с ЛАГ, ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, больным с низким или промежуточным риском рекомендуется начинать лечение с одобренной пероральной ЛАГ-специфической комбинированной терапии (табл. 20)	I	B
Последовательная комбинированная терапия рекомендуется у пациентов с неадекватным ответом на начальную монотерапию или начальную двойную комбинированную терапию (табл. 21)	I	B
Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний левых камер сердца или заболеваний легких		
Применение одобренных ЛАГ-специфических препаратов для лечения ЛГ вследствие заболеваний левых камер сердца или заболеваний легких не рекомендуется	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с ХТЭЛГ		
Хирургическая эндоваскулярная терапия из ЛА в условиях гипотермии и циркуляторного ареста рекомендуется у пациентов с ХТЭЛГ и оценка операбельности и принятие решения относительно других методов лечения (лекарственная терапия или баллонная ангиопластика ЛА) необходимо делать в составе мультидисциплинарной команды экспертов	I	C

14. Электронное приложение

Все электронные рисунки и таблицы доступны в электронном приложении: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosisand-Treatment-of>

Члены комитета ЕОК по практическим рекомендациям и рецензенты от перечислены в Приложении.

15. Приложение

Члены комитета ЕОК по практическим рекомендациям (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

Национальные кардиологические общества ЕОК, принявшие активное участие в рецензировании рекомендаций:

Albania: Albanian Society of Cardiology, Sokol Myftiu;
Austria: Austrian Society of Cardiology, Diana Bonderman;

Azerbaijan: Azerbaijan Society of Cardiology, Ibrahimov Firdovsi; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Maja Čikeš; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Josef Antoniou Moutiris; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jens Erik Nielsen-Kudsk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **France:** French Society of Cardiology, Fabrice Bauer; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrkidze; **Germany:** German Cardiac Society, Christian Opitz; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, George Giannakoulas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Kristóf Karlócai; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Hjörtur Oddsson; **Ireland:** Irish Heart Foundation, Sean Gaine; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Menachemi; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Michele Emdin; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzītis; **Lithuania:** Lithuanian

Society of Cardiology, Lina Gumbiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Frederic Lebrun; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Botnaru; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Arne K. Andreassen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Maria João Ribeiro Leite Baptista; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branislav S. Stefanović; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimková; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **The Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinska-Kostovska; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Arie P.J. van Dijk; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **UK:** British Cardiovascular Society, Gerry Coghlan; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMC). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxford-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ 2015

Рабочая группа по ведению инфекционного эндокардита Европейского общества кардиологов (ESC)

Утверждено Европейской ассоциацией кардиоторакальной хирургии (EACTS) и Европейской ассоциацией ядерной медицины (EANM)

Авторы/члены рабочей группы: Gilbert Habib* (Председатель) (Франция), Patrizio Lancellotti* (Со-председатель) (Бельгия), Manuel J. Antunes (Португалия), Maria Grazia Bongiorno (Италия), Jean-Paul Casalta (Франция), Francesco Del Zotti (Италия), Raluca Dulgheru (Бельгия), Gebrine El Khoury (Бельгия), Paola Anna Erba^a (Италия), Bernard Lung (Франция), Jose M. Miro^b (Испания), Barbara J. Mulder (Нидерланды), Edyta Plonska-Gosciniak (Польша), Susanna Price (Великобритания), Jolien Roos-Hesselink, (Нидерланды), Ulrika Snygg-Martin (Швеция), Franck Thuny (Франция), Pilar Tornos Mas (Испания), Isidre Vilacosta (Испания), Jose Luis Zamorano (Испания).

Рецензенты: Çetin Erol (Координатор Комитета по рецензированию) (Турция), Petros Nihoyannopoulos (Координатор Комитета по рецензированию) (Великобритания), Victor Aboyans (Франция), Stefan Agewall (Норвегия), George Athanassopoulos (Греция), Saide Aytekin (Турция), Werner Benzer (Австрия), Héctor Bueno (Испания), Lidewij Broekhuizen (Нидерланды), Scipione Carerj (Италия), Bernard Cosyns (Бельгия), Julie De Backer (Бельгия), Michele De Bonis (Италия), Konstantinos Dimopoulos (Великобритания), Erwan Donal (Франция), Heinz Drexel (Австрия), Frank Arnold Flachskampf (Швеция), Roger Hall (Великобритания), Sigrun Halvorsen (Норвегия), Bruno Hoen^b (Франция), Paulus Kirchhof (Великобритания/Германия), Mitja Lainscak (Словения), Adelino F. Leite-Moreira (Португалия), Gregory Y. H. Lip (Великобритания), Carlos A. Mestres^c (Испания/Объединённые Арабские Эмираты), Massimo F. Piepoli (Италия), Prakash P. Punjabi (Великобритания), Claudio Rapezzi (Италия), Raphael Rosenhek (Австрия), Kaat Siebens (Бельгия), Juan Tamargo (Испания) и David M. Walker (Великобритания).

Формы раскрытия конфликта интересов авторов и рецензентов рекомендаций доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

*Адреса для переписки: Gilbert Habib, Service de Cardiologie, C.H.U. De La Timone, Bd Jean Moulin, 13005 Marseille, France, Tel: +33491387588, Fax: +33491384764, Email: gilbert.habib2@gmail.com
Patrizio Lancellotti, University of Liège Hospital, GIGA Cardiovascular Sciences, Departments of Cardiology, Heart Valve Clinic, CHU Sart Tilman, Liège, Belgium — GVM Care and Research, E.S. Health Science Foundation, Lugo (RA), Italy, Tel: +3243667196, Fax: +3243667194, Email: plancellotti@chu.ulg.ac.be

^aПредставляет Европейскую ассоциацию ядерной медицины (EANM); ^bПредставляет Европейское общество клинической микробиологии и инфекционных заболеваний (ESCMID); ^cПредставляет Европейскую ассоциацию кардиоторакальной хирургии (EACTS).

Список членов Комитета ESC по подготовке практических рекомендаций (КПР) и рецензентов Национальных кардиологических обществ ESC представлен в Приложении.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциация ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association; EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Врожденные пороки сердца у взрослых, Заболевания миокарда и перикарда, Легочное кровообращение и правожелудочковая функция, Тромбоз, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допуска-

ется коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2016, 5 (133): 65–116
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116>

Ключевые слова: эндокардит, визуализация сердца, заболевание клапана, эхокардиография, прогноз, рекомендации, инфекция, ядерная визуализация, кардиохирургия, заболевание протезированного клапана, врожденные пороки сердца, беременность, профилактика, предупреждение.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2015), 36 (44): 3075–3128, doi:10.1093/eurheartj/ehv319, Online publish-ahead-of-print 29 August 2015

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Таратухин Е. О.

Научное редактирование перевода выполнено: заведующим кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского государственного университета (НГМУ), профессором, д.м.н. **Деминим А. А.**

2015 ESC GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF INFECTIVE ENDOCARDITIS

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM)

Russ J Cardiol 2016, 5 (133): 65–116

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-65-116>

prosthetic heart valves, congenital heart disease, pregnancy, prophylaxis, prevention.

Key words: endocarditis, cardiac imaging, valve disease, echocardiography, prognosis, guidelines, infection, nuclear imaging, cardiac surgery, cardiac device,

Оглавление

Сокращения и условные обозначения	68
1. Преамбула.....	69
2. Определение понятия	70
3. Профилактика	70
3.1. Обоснование	70
3.2. Популяции повышенного риска	71
3.3. Ситуации и вмешательства повышенного риска	72
3.3.1. Зубные вмешательства.....	72
3.3.2. Другие процедуры с риском.....	73
3.4. Профилактика при вмешательствах на зубах	73
3.5. Профилактика при нестоматологических вмешательствах	73
3.5.1. Инфекции дыхательных путей.....	73
3.5.2. Желудочно-кишечные и мочеполовые вмешательства	73
3.5.3. Кожные и мышечно-скелетные вмешательства	73
3.5.4. Пирсинг и татуировки.....	73
3.5.5. Кардиологические и сосудистые вмешательства	74
3.5.6. Эндокардит, связанный с оказанием медицинской помощи	74
4. “Команда эндокардита”	75
5. Диагностика.....	75
5.1. Клинические признаки	75
5.2. Лабораторные признаки	76
5.3. Методы визуализации.....	77
5.3.1. Эхокардиография.....	77
5.3.2. Мультиспиральная компьютерная томография	79
5.3.3. Магнитно-резонансная визуализация	79
5.3.4. Ядерные методы визуализации	80
5.4. Микробиологическая диагностика	80
5.4.1. Эндокардит с положительным ростом	80
5.4.2. Эндокардит с отрицательным ростом	81
5.4.3. Гистологический диагноз инфекционного эндокардита	81
5.4.4. Предлагаемая стратегия микробиологической диагностики при подозрении на ИЭ	81
5.5. Диагностические критерии	81
6. Оценка прогноза в момент госпитализации	84
7. Антимикробная терапия: принципы и методы	84
7.1. Общие принципы.....	84
7.2. Чувствительные к пенициллину группа оральных стрептококков и <i>Streptococcus bovis</i>	85
7.3. Устойчивые к пенициллину группа оральных стрептококков и <i>Streptococcus bovis</i>	87
7.4. <i>Streptococcus pneumoniae</i> , бета-гемолитические стрептококки (группы А, В, С и G).....	87
7.5. <i>Granulicatella</i> и <i>Abiotrophia</i> (ранее — варианты стрептококков)	87
7.6. <i>Staphylococcus aureus</i> и коагулаза-негативные стафилококки	87
7.7. Метициллин-устойчивые и ванкомицин-устойчивые стафилококки	89
7.8. <i>Enterococcus spp.</i>	90
7.9. Грамотрицательные бактерии	91
7.9.1. НАСЕК-связанные виды.....	91
7.9.2. Не-НАСЕК виды	91
7.10. Эндокардит с отрицательным ростом	91
7.11. Грибки.....	91

7.12. Эмпирическая терапия	92
7.13. Амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками.....	92
8. Основные осложнения левостороннего клапанного ИЭ и их ведение	92
8.1. Сердечная недостаточность.....	94
8.1.1. СН при ИЭ.....	94
8.1.2. Показания и время хирургического вмешательства при СН	95
8.2. Неконтролируемая инфекция	95
8.2.1. Персистирующая инфекция	95
8.2.2. Перивальвулярное распространение ИЭ	95
8.2.3. Показания и время хирургического вмешательства при неконтролируемой инфекции при ИЭ	96
8.2.3.1. Персистирующая инфекция	96
8.2.3.2. Признаки локально неконтролируемой инфекции.....	96
8.2.3.3. Инфекция микроорганизмами, чей терапевтический контроль маловероятен	96
8.3. Предотвращение системной эмболии	96
8.3.1. Эмболические события при ИЭ.....	96
8.3.2. Прогнозирование риска эмболий.....	96
8.3.3. Показания и время хирургического вмешательства для предотвращения эмболии при ИЭ	97
9. Другие осложнения ИЭ	97
9.1. Неврологические осложнения	97
9.2. Инфекционные аневризмы.....	99
9.3. Поражение селезёнки	99
9.4. Миокардит и перикардит	99
9.5. Нарушения ритма и проводимости сердца	100
9.6. Мышечно-скелетная патология.....	100
9.7. Острая почечная недостаточность	100
10. Хирургическое лечение: методы и принципы	101
10.1. Оценка операционного риска	101
10.2. Преоперационное и периоперационное ведение.....	101
10.2.1. Коронарная ангиография.....	101
10.2.2. Внесердечная инфекция.....	101
10.2.3. Интраоперационная ЭхоКГ	101
10.3. Хирургические подходы и техники	101
10.4. Послеоперационные осложнения	102
11. Исходы после выписки: наблюдение и долгосрочный прогноз	103
11.1. Повторное заболевание: рецидив и реинфекции	103
11.2. Краткосрочное наблюдение	103
11.3. Долгосрочный прогноз	104
12. Ведение пациента в особых ситуациях.....	104
12.1. Эндокардит протеза клапана	104
12.1.1. Определение и патофизиология.....	104
12.1.2. Диагноз.....	104
12.1.3. Прогноз и лечение	105
12.2. ИЭ имплантированных устройств.....	105
12.2.1. Введение	105
12.2.2. Определения инфекции сердечных устройств	106
12.2.3. Патофизиология	106
12.2.4. Факторы риска	106
12.2.5. Микробиология	106
12.2.6. Диагностика	106
12.2.7. Лечение.....	107
12.2.8. Антимикробная терапия.....	107
12.2.9. Полное удаление устройства и экстракция электрода	107
12.2.10. Реимплантация.....	108
12.2.11. Профилактика	108
12.3. ИЭ в отделениях интенсивной терапии.....	109
12.3.1. Флора.....	109
12.3.2. Диагностика	109
12.3.3. Ведение.....	109
12.4. Правосторонний ИЭ.....	109
12.4.1. Диагноз и осложнения.....	110
12.4.2. Прогноз и лечение	110
12.4.2.1. Антимикробная терапия	110
12.4.2.2. Хирургия	110
12.5. ИЭ при врождённых пороках сердца	111
12.6. ИЭ при беременности.....	112
12.7. Антитромботическая терапия при ИЭ.....	112
12.8. Небактериальный тромботический эндокардит и эндокардит, связанный с новообразованиями	113

12.8.1. Небактериальный тромботический эндокардит	113
12.8.2. ИЭ, связанный с новообразованиями	114
13. Что делать можно и что нельзя — по данным Рекомендациям	114
14. Приложение	115

Сокращения и условные обозначения

СПИД — синдром приобретённого иммунодефицита	ПЦР — полимеразная цепная реакция
ESC — Европейское общество кардиологов	МИК — минимальная ингибирующая концентрация
ИЭ — инфекционный эндокардит	ЭПК — эндокардит протеза клапана
NICE — Национальный институт здоровья и улучшения помощи	ЭНК — эндокардит нативного клапана
EACTS — Европейская ассоциация кардиоторакальной хирургии	MSSA — метициллин-чувствительные стафилококки
EANM — Европейская ассоциация ядерной медицины	MRSA — метициллин-устойчивые стафилококки
ВПС — врождённые пороки сердца	PBP — низкоаффинный связывающийся протеин
КоНС — коагулазонегативные стафилококки	ВУАУ — высокий уровень аминогликозидной устойчивости
MPT — магнитно-резонансная томография	МОЭ — Международное объединение против эндокардита
МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография	АПТА — амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками
СН — сердечная недостаточность	NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца
СОЭ — скорость оседания эритроцитов	АВ — атриовентрикулярная
СРБ — С-реактивный белок	УЗИ — ультразвуковое исследование
ЭхоКГ — эхокардиография	ИСУ — имплантированные сердечные устройства
ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография	ИЭИСУ — инфекционный эндокардит имплантированных
ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография	сердечных устройств
КТ — компьютерная томография	ОИТ — отделение интенсивной терапии
ФДГ — фтордезоксиглюкоза	ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография	ИКД — имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография	НБТЭ — небактериальный тромбоэндокардит
ЭОР — инфекционный эндокардит с отрицательным ростом флоры	3D — трёхмерная
	КПР — Комитет ESC по практическим рекомендациям

1. Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы все доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помощи практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Руководства и Рекомендации призваны помочь врачам в принятии каждодневных решений. Тем не менее, бремя принятия конечного решения относительно каждого конкретного пациента, в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями, ложится на практического врача.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими обществами и организациями выпущено довольно много рекомендаций. Ввиду влияния на результаты оказания помощи, созданы специальные критерии для оценки рекомендаций, чтобы принятие решений на их основе было максимально прозрачным. Подобные критерии для Рекомендаций ESC могут быть найдены на сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации представляют официальную позицию двух сообществ по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

Члены Рабочей группы были отобраны Европейским обществом кардиологов с целью создания представительства профессионалов, вовлечённых в оказание помощи пациентам данного профиля. Отобранные эксперты также провели всестороннюю оценку доступной доказательной базы по ведению

(включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) пациентов с данной патологией в соответствии с политикой Комитета ESC по практическим рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение “риск-польза”. При наличии, были также включены данные о расчётных исходах для больших популяций. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были взвешены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларации конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один документ, доступны на сайте ESC (www.escardio.org/guidelines). О любых изменениях в декларациях интересов, возникавших в период написания текста, было необходимо проинформировать ESC с последующим внесением соответствующих дополнений. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочими группами, группами экспертов или согласительными комиссиями. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Они проходят серьёзное рецензирование в КПР, партнёрским комитетом и внешними экспертами. После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается КПР для одновременной публикации в Европейском кардиологическом журнале. Рекомендации были созданы после тщательного анализа доступной на момент публикации научной и медицинской информации.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Задача разработки Рекомендаций не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии являются сокращёнными, и потому при необходимости нужно обращаться к полным версиям, которые свободно доступны на сайте ESC. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

Работники здравоохранения призываются взять на вооружение Рекомендации ESC во время принятия решений, как и во время выработки стратегий профилактики, диагностики и лечения; однако никаким образом Рекомендации ESC не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

2. Определение понятия

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — смертельно опасное заболевание [1, 2]. Несмотря на достижения в его лечении, ИЭ остаётся связанным с высокой смертностью и тяжёлыми осложнениями. До сих пор руководства по ИЭ, в основном, базировались на мнениях экспертов ввиду не очень высокой встречаемости заболевания и отсутствия рандомизированных исследований, а также малого числа мета-анализов [3-7].

Рекомендации ESC 2009г по предотвращению, диагностике и лечению ИЭ [8] ввели в практику ряд новых представлений, включая ограничения антибиотикопрофилактики у пациентов высокого риска, внимание к связанному с системой медицинской помощи ИЭ, определение оптимального момента для хирургического вмешательства. Однако, ряд причин заставил ESC переработать прежние рекомендации: в частности, публикация новых исследований ИЭ, включая первое рандомизированное изучение хирургического лечения [9]; важные улучшения методов

визуализации [10], в частности, в области ядерных методов; а кроме того, несоответствия между более ранними рекомендациями [5-8]. В дополнение, недавно была подчёркнута [11, 12] необходимость совместной работы врачей первичного звена, кардиологов, хирургов, микробиологов, инфекционистов и зачастую других специалистов — так называемая “Команда эндокардита”, — и потому это понятие вошло в данные новые Рекомендации.

Главной задачей Рабочей группы было предоставить простые и ясные рекомендации, которые помогли бы работникам здравоохранения в их принятии решений. Эти рекомендации были получены благодаря соглашению экспертов после тщательного исследования доступной литературы. Была использована основанная на доказательствах система оценки, в которой учитывались сила рекомендации и уровень доказательности.

3. Профилактика

3.1. Обоснование

Представление об антибиотикопрофилактике ИЭ было разработано на основе обзорных исследований и моделей животных и предполагало её целью не дать бактериям прикрепиться к эндокарду во время транзитной бактериемии после инвазивных процедур. Это привело к рекомендации назначать антибиотики большому числу пациентов с предрасполагающими особенностями сердца перед большим числом различных вмешательств [13].

Сужение показаний для профилактики антибиотиками началось в 2002г ввиду изменения патофизиологических представлений и отношений риск-польза, как описано ниже [14]:

— Небольшая, но повторная бактериемия обнаруживается часто во время обычных повседневных мероприятий, таких как чистка зубов, использование зубной нити или жевание резинки, особенно часто у пациентов с несанированной полостью рта [15]. Значимость слабой бактериемии была показана на моделях животных [16]. Потому риск ИЭ может быть связан скорее с кумулятивной экспозицией слабой бактериемии в течение всего дня, чем с однократной выраженной бактериемией во время стоматологических процедур.

— Большинство исследований типа случай-контроль не показало связи между инвазивными зубо-врачебными процедурами и развитием ИЭ [17-19].

— Предполагаемый риск ИЭ после вмешательств на зубах очень мал. Профилактика антибиотиками поэтому может помешать развитию очень небольшого числа случаев ИЭ, — приблизительно 1 на 150000 вмешательств под прикрытием антибиотиков или 1 на 46000 без антибиотиков [20].

— Применение антибиотиков имеет некоторый риск аллергии и анафилаксии, который может стать

существенным при более широком применении этих препаратов. Правда, риск смертельной анафилаксии мал при использовании перорального амоксициллина [21].

— Широкое распространение антибиотиков может привести к появлению устойчивых к ним микроорганизмов [13].

— Эффективность антибиотикопрофилактики против бактериемии и появления ИЭ была подтверждена только на моделях животных. Их эффект на бактериемию у людей противоречив [15].

— Пока не было проспективного рандомизированного контролируемого исследования эффективности антибиотикопрофилактики на развитие ИЭ и есть сомнения в том, что такое исследование будет проведено, учитывая, сколько в него нужно включить пациентов [22].

Эти моменты были приняты к сведению в большинстве рекомендаций, включая Рекомендации ESC 2009г [5, 8, 23-26] и привели к сужению показаний к антибиотикопрофилактике только пациентам высокого риска (категориям больных с наиболее высокой вероятностью ИЭ и/или наиболее высоким риском нежелательных исходов ИЭ).

В 2008г Национальный институт здоровья и улучшения помощи (NICE) выработал рекомендации, сделавшие ещё шаг вперёд и не предполагавшие никакой антибиотикопрофилактики для зубных и незубных вмешательств, независимо от риска [27]. Авторы заключили, что преимуществ от антибиотикопрофилактики не было, а кроме того, оказалась высокой стоимость. Эти выводы были подвергнуты сомнению, поскольку само определение риска ИЭ основано на низких уровнях доказательности ввиду множественной экстраполяции [28, 29].

В четырёх эпидемиологических исследованиях была проанализирована встречаемость ИЭ на фоне суженных показаний к антибиотикопрофилактике. Анализ выписок из стационаров Великобритании в 2000-2010гг не показал увеличения частоты стрептококкового ИЭ после появления рекомендаций NICE 2008г [30]. Ограничение антибиотикопрофилактики привело к снижению их назначения перед вмешательством на зубах на 78%. Однако, остаточные эпизоды назначения вызвали беспокойство по поводу сохраняющегося её использования. Обзор, выполненный в Великобритании в 2012г, показал, что большинство кардиологов и кардиохирургов считали профилактику антибиотиками необходимой для больных с протезами клапанов или уже перенесшими ИЭ [31]. Недавний анализ данных, собранных в СК в 2010-2013гг, показал существенное снижение частоты ИЭ как у пациентов высокого, так и низкого риска, начиная с 2008г [32]. Тем не менее, это временное соотношение не следует понимать как прямое следствие рекомендаций

NICE. Эти находки могут быть объяснены дополнительными факторами, в частности, изменением числа пациентов с риском госпитализации или связанного с медицинской помощью ИЭ. Более того, не были доступны микробиологические данные. Потому мы не можем знать, было ли то увеличение связано именно с покрываемыми антибиотикопрофилактикой возбудителями.

Повторное однолетнее проспективное популяционное исследование во Франции не показало увеличения частоты ИЭ, в частности стрептококкового, в период с 1999 по 2008гг, тогда как профилактика антибиотиками была сокращена для поражения нормальных клапанов с 2002г [33].

Два исследования в США не показали отрицательного влияния прекращения антибиотикопрофилактики при поражении нормальных клапанов, рекомендованного Американской ассоциацией кардиологов в 2007г [34, 35]. Более свежий анализ баз данных показал увеличение частоты госпитализаций по ИЭ между 2000 и 2011гг, без существенного изменения после появления американских рекомендаций в 2007г [36]. Повышение частоты ИЭ было показано для всех типов микроорганизмов, но после 2007г оказалось существенным только для стрептококков [36]. Не указано, было ли это связано со стрептококками ротовой полости и были ли включены пациенты промежуточного или высокого риска.

Настоящие Рекомендации поддерживают принцип антибиотикопрофилактики у пациентов высокого риска по следующим причинам:

— Сохраняется неуверенность в отношении оценок риска ИЭ, что играло важную роль в обосновании рекомендаций NICE.

— У пациентов высокого риска ИЭ хуже прогноз, в частности, у лиц с протезированными клапанами.

— Пациентов высокого риска значительно меньше, чем промежуточного, а значит, ниже потенциальный вред от побочных эффектов и анафилаксии от антибиотикопрофилактики.

3.2. Популяции повышенного риска

Пациентов с наиболее высоким риском ИЭ можно разделить на три категории (табл. 3):

1. Пациенты с протезами клапанов или с искусственным материалом для восстановления клапанов: эти пациенты имеют более высокий риск ИЭ, более высокую смертность от ИЭ и частоту осложнений, превышающую таковую для лиц с нормальными клапанами и известным патогеном [37]. Это также применимо к процедурам транскатетерной имплантации и гомологичным графтам.

2. Пациенты, уже переносившие ИЭ: у них также более высокий риск нового ИЭ, более высокая смертность и частота осложнений, чем при первом событии заболевания [38].

Таблица 3

Изменения сердца, приводящие к наибольшему риску ИЭ, и для которых следует проводить профилактику перед вмешательствами высокого риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
Антибиотикопрофилактика должна рассматриваться у пациентов с самым высоким риском ИЭ: (1) Пациенты с любыми протезами клапанов, включая транскатетерные, или после применения любого искусственного материала для восстановления клапана. (2) Пациенты с уже имевшим место ИЭ. (3) Пациенты с ВПС: (а) любой тип "синего" ВПС. (б) любой тип ВПС, для коррекции которого применялся искусственный материал, помещённый хирургически или чрескожно, до 6 месяцев после вмешательства или пожизненно, если есть остаточный сброс крови или регургитация.	Ia	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при остальных формах клапанных или других ВПС	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ВПС — врождённый порок сердца.

Таблица 5

Рекомендации по профилактике ИЭ в группе наивысшего риска соответственно типу процедуры риска

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
А. Процедуры на зубах		
Антибиотикопрофилактику следует рассматривать для зубных процедур, требующих манипуляций в гингивальной и периапикальной зонах зуба или перфорации слизистой ротовой полости	Ia	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для локальной инъекционной анестезии в не инфицированные ткани, лечения поверхностного кариеса, удаления швов, рентгенографии зуба, установки и подгонки съёмного простодонтического или ортодонтического устройства или брекетов, либо после выпадения молочного зуба, травмы губы или слизистой рта	III	C
Б. Вмешательства на дыхательных путях^c		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для вмешательств на дыхательных путях, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную или эндотрахеальную интубацию	III	C
В. Желудочно-кишечные и урогенитальные вмешательства; ЧПЭхоКГ^c		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для гастроскопии, колоноскопии, цистоскопии, вагинальных родов и кесарева сечения или ЧПЭхоКГ	III	C
Г. Вмешательства на коже и мягких тканях^c		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для любой процедуры	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — для ведения пациентов, когда есть инфекция (Раздел 3.5.3).

Сокращение: ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

Таблица 4

Неспецифические профилактические меры при высоком и умеренном риске

Эти меры, в идеале, должны быть применены к общей популяции и особенно усилены у пациентов высокого риска:
• Строгая кожная и зубная гигиена. Дважды в год санация ротовой полости у пациентов высокого риска и раз в год у остальных. • Дезинфекция ран. • Эрадикация или подавление хронического бактериального носительства: кожа, моча. • Антибиотики с лечебной целью для любого очага бактериальной инфекции. • Никакого самолечения антибиотиками. • Не осуществлять пирсинг и татуирование. • Снизить использование инфузионных катетеров и инвазивных процедур, когда возможно. Предпочтение периферических катетеров перед центральными и систематически менять периферический катетер через 3-4 дня. Строгое следование уходу за центральными и периферическими канюляционными устройствами.

3. Пациенты с нелечеными синими врождёнными пороками сердца (ВПС) и с ВПС после паллиативных шунтирующих операций, кондуитов или других протезов [39, 40]. После хирургического лечения без остаточных явлений, Рабочая группа рекомендует профилактику в первые 6 месяцев после операции пока не произойдёт эндотелизация протеза.

Хотя Американская ассоциация сердца/Американский кардиологический колледж рекомендуют в своих руководствах профилактику у реципиентов трансплантата сердца, при развитии вальвулопатии, это не поддерживается достаточной доказательной базой [5, 25, 41] и не рекомендуется Рабочей группой ESC.

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется пациентам с промежуточным риском ИЭ, т.е. любой другой формой заболевания нативных клапанов (включая наиболее частые состояния: двухстворчатый аортальный клапан, пролапс митрального клапана и кальцинированный стеноз аорты). Тем не менее, пациентам и промежуточного, и высокого риска следует разъяснять важность гигиены кожи и ротовой полости [13] (табл. 4). Правила общей гигиены важны для пациентов и работников здравоохранения, а в идеале им должны следовать все, так как зачастую ИЭ развивается без известной патологии сердца.

3.3. Ситуации и вмешательства повышенного риска

3.3.1. Зубные вмешательства

Процедуры риска включают действия в области дёсен и периапикальной области зуба или прободение слизистой рта (включая работу с корнем и снятие зубного камня) (табл. 5) [15, 20]. Использование

имплантов вызывает озабоченность ввиду потенциального риска, несомненно инородным материалом из защёчной области в кровь. По этому поводу довольно мало информации [42]. Мнение Рабочей группы состоит в том, что нет доказательств против назначения имплантов всем пациентам повышенного риска. Показания должны обсуждаться индивидуально. Пациентов следует информировать о неопределённости и важности тщательного наблюдения.

3.3.2. Другие процедуры с риском

Нет убедительной доказательной базы того, что бактериемия в результате вмешательств в дыхательных путях, желудочно-кишечном и мочеполовом трактах, включая естественные роды и кесарево сечение, а также дерматологические и скелетно-мышечные процедуры, вызывают ИЭ (табл. 5).

3.4. Профилактика при вмешательствах на зубах

Назначение антибиотиков следует рассматривать у пациентов высокого риска эндокардита, как описано в таблице 3, которые подвергаются стоматологическим процедурам повышенного риска, как описано в таблице 5, и не рекомендуется в других ситуациях. Главный объект воздействия в этой ситуации — стрептококки ротовой полости. В таблице 6 собраны основные режимы антибиотикопрофилактики перед вмешательствами на зубах. Фторхинолоны и гликопептиды не рекомендуются ввиду неясной эффективности и потенциального развития устойчивости к ним.

Цефалоспорины не следует использовать, если есть анамнез анафилаксии, ангионевротического отёка или крапивницы на пенициллин или ампициллин, ввиду перекрёстной гиперчувствительности.

3.5. Профилактика при нестоматологических вмешательствах

Системная антибиотикопрофилактика не рекомендуется для нестоматологических вмешательств. Терапия антибиотиками нужна лишь в случае, если инвазивные процедуры выполняются на фоне инфекционного процесса.

3.5.1. Инфекции дыхательных путей

Перечисленные в таблице 3 пациенты, которые подвергаются инвазивным вмешательствам на органах дыхания в целях лечения установленной инфекции (например, дренаж абсцесса), должны получать антибиотики по схеме, включающей активный против стафилококков препарат.

3.5.2. Желудочно-кишечные и мочеполовые вмешательства

В случае известной инфекции или если антибактериальная терапия показана для предотвращения раневой инфекции или сепсиса, ассоциированного с процедурами на желудочно-кишечном или мочеполовом тракте у пациентов из таблицы 3, рационально, чтобы антибактериальный режим включал вещество активное против энтерококков (например, ампициллин, амоксициллин, ванкомицин; только у пациентов с непереносимостью бета-лактамов). Использование внутриматочных устройств рассматривалось как противопоказанное, но это мнение было основано на низких уровнях доказательности. Использование внутриматочного устройства теперь рассматривается как возможное, в частности, если не могут быть использованы другие противозачаточные методы, а также при низком риске генитальных инфекций у женщины [43].

3.5.3. Кожные и мышечно-скелетные вмешательства

Для перечисленных в таблице 3 пациентов, подвергающихся хирургическим вмешательствам с вовлечением инфицированных кожи (включая абсцессы рта), подкожных структур или мышечно-скелетных тканей, рационально, чтобы терапевтический режим включал препарат, активный против стафилококков и бета-гемолитических стрептококков.

3.5.4. Пирсинг и татуировки

Эти растущие культурные тренды вызывают беспокойство, особенно, для лиц с ВПС, имеющих повышенную вероятность заболевания ИЭ. Число клинических случаев ИЭ после пирсинга и татуиро-

Таблица 6

Рекомендуемая профилактика для зубных процедур высокого риска у пациентов высокого риска

Ситуация	Антибиотик	Одна доза за 30-60 мин до вмешательства	
		Взрослые	Дети
Нет аллергии на пенициллин или ампициллин	Амоксициллин или ампициллин ^a	2 г перорально или в/в	50 мг/кг перорально или в/в
Аллергия на пенициллин или ампициллин	Клиндамицин	600 мг перорально или в/в	20 мг/кг перорально или в/в

Примечание: ^a — альтернативно, цефалексин 2 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей, цефазолин или цефтриаксон 1 г в/в для взрослых или 50 мг/кг в/в для детей.

Цефалоспорины не следует использовать у пациентов с анафилаксией, ангионевротическим отёком или крапивницей после приёма пенициллина или ампициллина ввиду перекрёстной чувствительности.

Таблица 7

**Рекомендации по антибиотикопрофилактике
локальных и системных инфекций перед
сердечными и сосудистыми вмешательствами**

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Преоперационный скрининг носительства <i>S. aureus</i> рекомендуется перед элективной кардиохирургией с целью лечения носителей	I	A	46, 47
Периоперационная профилактика рекомендуется перед установкой пейсмекера или кардиовертера-дефибриллятора	I	B	45
Потенциальные источники сепсиса должны быть элиминированы за две недели до имплантации протеза клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, исключая экстренные вмешательства	IIa	C	
Периоперационная профилактика должна быть рассмотрена у пациентов, подвергающихся хирургической или транскатетерной имплантации протеза клапана, внутрисосудистого протеза или другого инородного материала	IIa	C	
Систематическое локальное лечение без скрининга <i>S. aureus</i> не рекомендуется	III	C	

Примечание: ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

вания растёт, особенно, если пирсинг проводится на языке [44], хотя некоторые неточности в публикации случаев могут создавать впечатление менее или более высокой значимости проблемы. В настоящее время, нет данных о частоте ИЭ после таких процедур и об эффективности антибиотиков для профилактики. Обучение пациентов повышенного риска ИЭ — важная задача. Они должны быть информированы об опасностях пирсинга и татуирования; эти процедуры следует обесценивать не только для пациентов высокого риска, но и при заболеваниях клапанов. Если проводятся, для этих манипуляций должны обеспечиваться строго стерильные условия, хотя антибиотикопрофилактика по-прежнему не рекомендуется.

3.5.5. Кардиологические и сосудистые вмешательства

При имплантации протеза клапана, любого типа протеза или пейсмекера, необходимость антибиотикопрофилактики должна оцениваться ввиду повышенного риска и неблагоприятных исходов инфекции [45–49] (табл. 7). Наиболее часто встречающиеся микроорганизмы, связанные с ранними (менее 1 года после операции) инфекциями протеза, это коагулазонегативные стафилококки (КоНС) и *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк).

Профилактику следует начинать немедленно перед вмешательством, повторить при задержке и закончить через 48 часов после него. В рандомизированном исследовании была показана эффективность 1 г внутривенного (в/в) цефазолина для предотвращения местной и системной инфекции перед имплантацией пейсмекера [45]. Преоперационный скрининг носительства *S. aureus* рекомендуется перед селективной хирургией сердца для лечения носителей при помощи местного мупироцина или хлоргексидина [46, 47]. Быстрое определение возбудителей методами амплификации генов позволяет не задерживать экстренную хирургию. Рутинное местное применение без предварительного скрининга не рекомендуется. Настоятельно рекомендуется, чтобы потенциальные источники зубного сепсиса элиминировались как минимум за две недели перед имплантацией протезированного клапана или другого внутрисердечного или внутрисосудистого инородного материала, если последняя из перечисленных процедура не является экстренной [48].

3.5.6. Эндокардит, связанный с оказанием медицинской помощи

Связанный с медицинской помощью ИЭ составляет до 30% всех причин ИЭ и характеризуется повышением встречаемости и тяжёлым прогнозом, то есть представляет серьёзную проблему [50, 51]. Хотя рутинная антибиотикопрофилактика перед инвазивными процедурами не рекомендуется, меры асептики во время установки венозных катетеров и во время любых других инвазивных процедур, включая амбулаторные, обязательны для снижения риска этого рода ИЭ [52].

В целом, данные рекомендации предполагают продолжать ограничивать антибиотикопрофилактику пациентам высокого риска ИЭ, подвергаемых стоматологическим вмешательствам самого высокого риска. Они подчёркивают важность мер гигиены, особенно, ротовой полости и кожи. Эпидемиологические изменения выражены в связи с ростом случаев стафилококкового ИЭ и связанного с оказанием медицинской помощи, что ещё раз подчёркивает важность контроля неспецифической инфекции [51, 53]. Это относится не только к пациентам высокого риска, но также и неотъемлемая часть рутинной работы со всеми больными, так как ИЭ, возникающий у лиц без ранее известной патологии сердца, сегодня встречается очень часто. Это значит, что, хотя антибиотикопрофилактику следует ограничить лицами наибольшего риска, меры предотвращения следует применять или расширить на всех лиц с заболеваниями сердца.

Хотя эта глава Рекомендаций по ИЭ основана на слабой доказательности, есть усиливающие её данные эпидемиологических исследований, большинство из которых не показали роста частоты ИЭ от рото-

вых стрептококков [33-35]. Применение рекомендаций пациентами должно быть следствием совместного принятия решений. Будущее включает большее понимание механизмов, ассоциированных с инфекциями клапанов, адаптацию мер профилактики к эпидемиологическим изменениям и особенностям, выполнение специальных проспективных исследований по встречаемости и характеру ИЭ.

4. “Команда эндокардита”

ИЭ — это заболевание, которое требует командного подхода по следующим причинам:

— Во-первых, ИЭ не единое заболевание, но может проявляться по-разному в зависимости от первого вовлечённого органа, фоновой болезни сердца (если есть), возбудителя, наличия или отсутствия осложнений, а также особенностей пациента [8]. Нет такого врача, который смог бы вести и лечить больного, чьи клинические симптомы относятся к сердечной, ревматологической, инфекционной, неврологической и другой патологии.

— Во-вторых, необходим очень высокий уровень квалификации от практиков целого ряда специальностей, включая кардиологов, кардиохирургов, инфекционистов, микробиологов, неврологов, нейрохирургов, экспертов по ВПС и других. Эхокардиография (ЭхоКГ) имеет большую важность в диагностике и ведении ИЭ. Но и другие методы визуализации, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и ядерную визуализацию, также показали свою полезность в диагностике, наблюдении и принятии решений в отношении ИЭ [10]. Включение всех этих специальностей в команду ведения больного с ИЭ имеет чрезвычайную важность.

— Наконец, около половины пациентов с ИЭ подвергаются хирургическому вмешательству в период госпитализации [54]. Раннее обсуждение с хирургами важно и считается обязательным во всех случаях осложнённого ИЭ (то есть, ИЭ с сердечной недостаточностью (СН), абсцессами или эмболическими и неврологическими осложнениями).

Потому наличие “Команды эндокардита” критично. Такой междисциплинарный подход уже показал полезность в работе с патологией клапанов [11] (“Клиника клапанов сердца”), в частности, при отборе пациентов для транскатетерной имплантации аортального протеза (подход “Кардиокоманды”) [55]. В отношении ИЭ командный подход внедрён во Франции, включая стандартизованную медикаментозную терапию, показания к хирургии в соответствии с рекомендациями и однолетнее пристальное наблюдение. Это позволило снизить однолетнюю смертность с 18,5% до 8,2% [12]. Другие авторы также недавно сообщили о сходных результатах [56]. Приняв во внимание эти сообщения, командный подход

Таблица 8

Характеристики “Команды эндокардита”

Когда нужно направлять пациента с ИЭ в ведение “Команды эндокардита” в специализированный центр

1. Пациенты с осложнённым ИЭ (т.е. ИЭ с СН, абсцессом или эмболическими или неврологическими осложнениями или ВПС) должны быть направлены рано и получать лечение в специальном центре с немедленно доступной хирургией.
2. Пациенты с неосложнённым ИЭ могут быть вначале в неспециализированном центре, но с регулярным взаимодействием с специализированным центром, консультациями междисциплинарной “Команды эндокардита” и, если нужно, очными визитами в этот центр.

Характеристики специализированного центра

1. Немедленный доступ к диагностическим процедурам должен быть возможен, включая эхокардиографию (в том числе, чреспищеводную), многосрезовую КТ, МРТ или ядерную визуализацию.
2. Немедленный доступ к кардиохирургии должен быть возможен во время ранней стадии заболевания, в частности, в случае осложнённого ИЭ (СН, абсцесс, большая вегетация, неврологические и эмболические осложнения).
3. Должны присутствовать на месте несколько специалистов (“Команда эндокардита”), включая как минимум кардиохирургов, кардиологов, анестезиологов, инфекционистов, микробиологов и, если возможно, специалистов по заболеваниям клапанов, ВПС, удалению пейсмейкера, эхокардиографии и другим методам визуализации, неврологов, а также нейрохирургические возможности и интервенционная нейрорадиология.

Роль “Команды эндокардита”

1. “Команда эндокардита” должна собираться на регулярной основе в целях обсуждения случаев, принятия решений по хирургии, определения стратегии последующего наблюдения.
2. “Команда эндокардита” выбирает тип, длительность и способ антибиотикотерапии, в соответствии со стандартизованным протоколом, следуя современным рекомендациям.
3. “Команда эндокардита” должна участвовать в национальных или международных регистрах, публично сообщать о смертности и числе осложнений в их центре, быть вовлечённой в программы улучшения качества, как и в программы обучения пациентов.
4. Наблюдение должно быть организовано на основе амбулаторного посещения с частотой, зависящей от клинического состояния пациента (идеально, в 1, 2, 3, 6 и 12 мес. после выписки, так как большинство событий происходит в этот период [57]).

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, СН — сердечная недостаточность, ВПС — врождённые пороки сердца, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография.

был рекомендован с доказательностью IB Рекомендациями Американской ассоциации сердца/Американского кардиологического колледжа по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца [25].

Рабочая группа текущих Рекомендаций по ИЭ в рамках ESC полностью поддерживает ведение пациентов с ИЭ в центрах, где возможно создание специализированной команды (“Команды эндокардита”). Основные признаки такой команды и показания к переводу больных в её ведение представлены в таблицах 8 и 9.

5. Диагностика

5.1. Клинические признаки

Сложная природа, включая эпидемиологическую структуру, делают диагностику ИЭ очень непростой. Анамнез заболевания при ИЭ варьируется в широких

Таблица 9
Рекомендации по направлению пациентов
в специализированный центр

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Пациенты с осложнённым ИЭ должны проходить диагностику и лечение в специализированном центре уже на ранней стадии, с немедленно доступными хирургическими возможностями, междисциплинарной "Командой эндокардита", включая инфекциониста, микробиолога, кардиолога, специалистов по визуализации, кардиохирурга и, если нужно, специалиста по ВПС	Ia	B	12, 56
Пациентам с неосложнённым ИЭ, проходящим лечение в неспециализированных центрах, должны быть обеспечены ранняя и регулярная коммуникация со специализированным центром или, когда нужно, посещение такого центра.	Ia	B	12, 56

Примечание: ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВПС — врождённые пороки сердца, ИЭ — инфекционный эндокардит.

пределах в зависимости от вызвавшего его микроорганизма, наличия или отсутствия предшествующего заболевания сердца, наличия или отсутствия протезов клапанов или имплантированных устройств, а также формы клинической манифестации. Потому ИЭ должен подозреваться в диапазоне самых разных клинических ситуаций. Он может проявляться, как острый быстро прогрессирующий инфекционный процесс, но и как подострое или хроническое заболевание с невыраженным жаром и неспецифическими симптомами, которые зачастую ведут диагностику по ложному пути. Пациенты могут оказываться на первичном приёме у разных специалистов, которые могут ставить им разные диагнозы, включая хроническую инфекцию, ревматические, неврологические и аутоиммунные заболевания, злокачественные опухоли. Поэтому рекомендуется ранняя оценка кардиологом и инфекционистом.

До 90% пациентов имеют жар, часто с ознобами, плохим аппетитом и потерей веса. Шумы в сердце обнаруживаются у 85% пациентов. До 25% страдают от эмболических осложнений, уже случившихся на момент диагностики заболевания. По сути, ИЭ следует подозревать у любого пациента с лихорадкой и эмболическими состояниями. Классические признаки эндокардита по-прежнему можно встретить в развивающихся странах, при подострых формах ИЭ, хотя периферические признаки заболевания встречаются всё реже, так как пациенты всё больше оказываются в медицинском учреждении на ранних

стадиях заболевания. Тем не менее, сосудистые и иммунологические феномены (как ногтевые кровоизлияния, пятна Рота и гломерулонефрит) встречаются по-прежнему часто. Эмболы в головной мозг, лёгкие или селезёнку обнаруживаются у 30% пациентов, часто ими ИЭ и манифестирует [58]. У лихорадящего пациента диагностическое подозрение может быть усилено после обнаружения лабораторных признаков инфекции, например, повышения С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), лейкоцитоза, анемии и микрогематурии. Но эти признаки неспецифичны и потому не включены в диагностические критерии заболевания. Нетипичная клиническая картина часто бывает у пожилых пациентов или имеющих иммунодефицит [59], у которых лихорадка бывает реже, чем у молодых лиц. Более высокий градус подозрения и низкий порог для назначения методов исследования, поэтому чрезвычайно важны в этих и других группах высокого риска, как, например, больные с ВПС или протезированными клапанами, чтобы исключить ИЭ и избежать задержек в установлении диагноза.

5.2. Лабораторные признаки

В дополнение к специальным микробиологическим методам и визуализации, существует ряд лабораторных исследований и биомаркеров сепсиса/септических синдромов и эндокардита. Большое число предполагаемых биомаркеров отражает сложность патофизиологии заболевания, включая процессы воспалительные и противовоспалительные, гуморальную и клеточную реакции, нарушения кровообращения и работы поражаемых органов [60]. Тем не менее, ввиду плохой предсказательности по диагнозу сепсиса и ввиду отсутствия специфичности для эндокардита, эти маркеры были исключены из больших диагностических критериев и могут применяться только для стратификации риска.

Тяжесть сепсиса может проявляться рядом лабораторных показателей, включая степень лейкоцитоза/лейкопении, число незрелых форм, концентраций СРБ и прокальцитонина, СОЭ и маркеров дисфункции поражаемых органов (лактатемия, билирубин, тромбоцитопения и изменения уровня креатинина сыворотки); но ни один из них не является диагностичным для ИЭ [61]. Более того, определённые лабораторные находки применяются в хирургических системах стратификации риска при ИЭ, включая билирубин, креатинин и число тромбоцитов (шкала SOFA — Последовательная оценка недостаточности органов), а также клиренс креатинина (EuroSCORE II — Европейская система оценки операционного сердечного риска). Наконец, особенности повышения медиаторов воспаления и иммунных комплексов могут поддерживать, но не подтверждать, диагноз ИЭ, включая обнаружение гипокомплементе-

Таблица 10

Роль ЭхоКГ в ИЭ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
А. Диагностика			
• ТЭхоКГ рекомендуется как способ визуализации первого выбора при подозрении на ИЭ.	I	B	64, 65
• ЧПЭхоКГ рекомендуется у всех пациентов с клиническим подозрением на ИЭ и негативной или неинформативной ТЭхоКГ.	I	B	64, 68-71
• ЧПЭхоКГ рекомендуется у пациентов с клиническим подозрением на ИЭ, когда имеется протез клапана или внутрисердечное устройство.	I	B	64, 71
• Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ в течение 5-7 дней рекомендуется в случае исходно отрицательных данных, когда сохраняется высокий уровень подозрения ИЭ клинически.	I	C	
• Эхокардиографию следует рассмотреть, если есть бактериемия <i>S. aureus</i> .	Ila	B	66, 67
• ЧПЭхоКГ следует рассмотреть у пациентов с подозрением на ИЭ, даже в случаях положительной ТЭхоКГ, исключая ИЭ одного правого нативного клапана при хорошем качестве обследования и непротиворечивых данных ЭхоКГ.	Ila	C	
Б. Наблюдение на фоне медикаментозной терапии			
• Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ рекомендуются как можно скорее, если подозревается новое осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, сохраняющаяся лихорадка, СН, абсцесс, атриовентрикулярная блокада).	I	B	64, 72
• Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ должна быть рассмотрена во время периода наблюдения в целях выявить новые субклинические осложнения и отследить размер вегетаций. Время и способ ЭхоКГ (трансторакальная, чреспищеводная) зависят от исходных данных, типа микроорганизма и исходного ответа на терапию.	Ila	B	64, 72
В. Интраоперационная ЭхоКГ			
• Интраоперационная ЭхоКГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих хирургии.	I	B	64, 73
Г. После окончания терапии			
• ЭхоКГ рекомендуется при завершении антибиотикотерапии для оценки морфологии клапанов и сердца, функции сердца.	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СН — сердечная недостаточность, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ИЭ — инфекционный эндокардит.

мии при наличии повышенных антинейтрофильных цитоплазматических антител при эндокардит-ассоциированном васкулите или, когда инфекционная основа подозревается клинически, лабораторные находки нормального прокальцитонина и лейкоцитов при наличии существенно повышенного СРБ и/или СОЭ [62].

5.3. Методы визуализации

Визуализация, в частности, ЭхоКГ, играет ключевую роль в диагнозе и ведении больного с ИЭ. ЭхоКГ также полезна для оценки прогноза пациентов с ИЭ, оценки динамики лечения и после хирургического вмешательства [63]. ЭхоКГ особенно полезна для первичной оценки риска эмболии и принятия решения по поводу ИЭ. Чреспищеводная ЭхоКГ (ЧП-ЭхоКГ) играет важную роль как до, так и во время операции (интраоперационная ЭхоКГ). Но оценка пациентов с ИЭ более не лимитирована привычной ЭхоКГ. Она должна включать МСКТ, МРТ, ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ)-позитрон эмиссионную томографию (ПЭТ) или компьютерную томографию (КТ) или другие методы функциональной визуализации [10].

5.3.1. Эхокардиография

ЭхоКГ, как ЧПЭхоКГ, так и трансторакальная (ТЭхоКГ) — метод выбора в диагностике ИЭ. Она играет ключевую роль в ведении и контроле состояния пациентов [64, 65]. Как только возникает подозрение на ИЭ, необходимо выполнить ЭхоКГ. ЧПЭхоКГ следует делать при отрицательном результате обычной ТЭхоКГ, когда сохраняется подозрение на ИЭ, особенно, если исследование недостаточного качества. ЧПЭхоКГ следует также выполнять пациентам с положительным результатом трансторакального исследования, чтобы исключить местные осложнения. Показания к ТЭхоКГ для установки диагноза и для наблюдения за пациентом с подозрением на ИЭ суммированы в таблице 10 и на рисунке 1. Для пациентов с бактериемией *S. aureus* ЭхоКГ показана в связи с частым наличием ИЭ в такой ситуации, а также ввиду вирулентности этого патогена и его разрушительных эффектов при поражении сердца [66, 67]. У таких больных оба варианта ЭхоКГ следует применять, соответственно, индивидуальным факторам риска и особенностям происхождения бактериемии *S. aureus* [66, 67].

Три ЭхоКГ-признака служат большими критериями диагноза ИЭ: вегетации, абсцесс или псевдоаневризма, дисфункция протезированного клапана [8, 64, 65] (см. табл. 11 для анатомических и ЭхоКГ-определений). На сегодня, в диагностике вегетаций на нативных и протезированных клапанах чувствительность ТЭхоКГ составляет 70% и 50%, ЧП-ЭхоКГ — 96% и 92%, соответственно [64, 65]. Специ-

фичность для обоих методов примерно 90%. Выявление вегетаций может быть затруднено при наличии предшествовавшего поражения клапанов (пролапс митрального клапана, дегенеративные кальцифицированные участки), на протезах клапанов, при небольшом (<2-3 мм) размере вегетаций, при недавней эмболизации и не вегетирующем ИЭ. Диагноз может быть особенно сложным при вовлечении в ИЭ внутрисердечных устройств, даже при применении ЧПЭхоКГ.

Ошибочный диагноз ИЭ иногда может быть поставлен, к тому же, может быть не просто отличить

вегетации от тромбов, лямблиозных наростов, пролапса створки, разрыва хорды, волчаночных (Либмана-Сакса) поражений, волокон и нитей, первичного антифосфолипидного синдрома, ревматоидных поражений и старческих вегетаций [74]. Потому данные ЭхоКГ-исследования следует интерпретировать с осторожностью, принимая во внимание клиническую картину и вероятность ИЭ.

Чувствительность ТЭхоКГ для диагноза абсцесса около 50%, в сравнении с 90% для ЧПЭхоКГ. Специфичность выше 90% для обоих методов [64, 65]. Небольшие абсцессы идентифицируются с трудом, особенно, в ранние стадии заболевания, в послеоперационный период и при наличии протеза клапана. ИЭ должен всегда иметься в виду при обнаружении перипротезной регургитации, даже при отсутствии ЭхоКГ-признаков ИЭ [64].

В случаях исходно отрицательных данных, повторная ТЭхоКГ/ЧПЭхоКГ выполняется спустя 5-7 дней, если клинически подозрение сохраняется, или даже раньше, если обнаружена инфекция *S. aureus* [75]. Другие методы визуализации также следует применять в такой ситуации (см. Раздел 5.5). Наконец, обязательна ЭхоКГ для наблюдения и отслеживания осложнений и ответа на терапию (рис. 1).

Трёхмерная (3D) ЧПЭхоКГ в реальном времени позволяет анализировать 3D-объёмы структур сердца в любом возможном ракурсе. Недавнее исследование показало, что обычная ЧПЭхоКГ недооценивает размеры вегетаций, и что 3D-ЧПЭхоКГ более уместная методика для анализа морфологии вегетаций и их размеров, что даёт преимущество перед обычной ЧПЭхоКГ, приводя к лучшей оценке эмболического риска при ИЭ [76]. Трёхмерная ЧПЭхоКГ, в частности, полезна в оценке перивальвулярного распространения инфекции, дисфункции протеза клапана

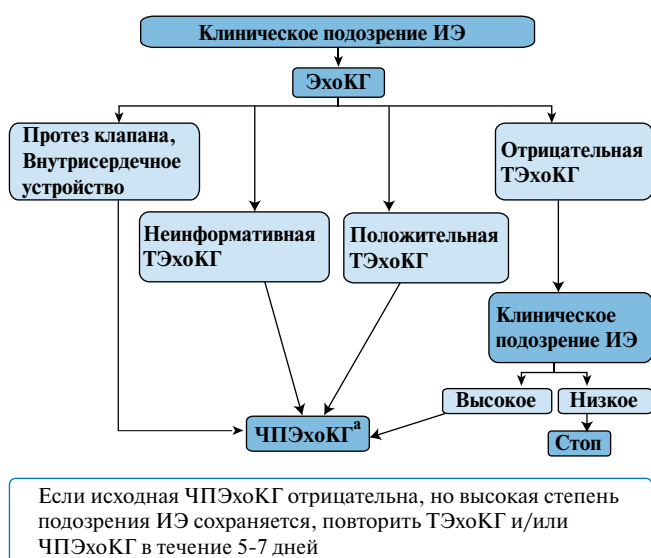


Рис. 1. Показания к ЭхоКГ при подозрении на ИЭ.

Примечание: ^а — ЧПЭхоКГ не обязательна при изолированном правостороннем ЭНК при хорошем качестве ТЭхоКГ и однозначных эхокардиографических данных.

Сокращения: ИЭ — инфекционный эндокардит, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

Таблица 11

Анатомические и эхокардиографические определения

	Хирургия/аутопсия	Эхокардиография
Вегетация	Инфицированное объёмное образование, прикреплённое к элементу эндокарда или к имплантированному внутрисердечному материалу.	Подвижное или неподвижное внутрисердечное объёмное образование на клапане или других структурах эндокарда или на имплантированном внутрисердечном материале.
Абсцесс	Перивальвулярная полость с некрозом и гнойным содержимым, не связанная с просветом сердечно-сосудистой системы.	Утолщённая неомогенная перивальвулярная область, эхонегативная или эхопозитивная.
Псевдоаневризма	Перивальвулярная полость, соединённая с просветом сердечно-сосудистой системы.	Пульсирующее перивальвулярное эхонегативное пространство с видимостью потока по цветному доплеру.
Перфорация	Нарушение целостности ткани эндокарда.	Нарушение целостности эндокардиальной ткани, видимое по цветному доплеру.
Фистула	Сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию.	Видимое на цветном доплере сообщение между двумя соседними полостями через перфорацию.
Аневризма клапана	Мешковидное выбухание ткани клапана.	Мешковидный бугор на ткани клапана.
Несостоятельность протеза клапана	Несостоятельность протеза.	Паравальвулярная регургитация по ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ, с или без подвижности протеза.

Сокращения: ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография.

и перфорации клапана [77]. Хотя в клинической практике 3D-ЧПЭхоКГ выполняется всё чаще наряду с обычной ЧПЭхоКГ, этот метод сегодня следует рассматривать как дополняющий стандартную ЭхоКГ для большинства ситуаций.

5.3.2. Мультиспиральная компьютерная томография

Потенциальный риск эмболии вегетациями и/или гемодинамической декомпенсации во время коронарной ангиографии (если показано) привёл к предложению использовать МСКТ-ангиографию коронарных артерий как альтернативный метод у некоторых больных с эндокардитом [78].

МСКТ может быть использована для обнаружения абсцессов/псевдоаневризм с диагностической ценностью одинаковой в сравнении с ЧПЭхоКГ, и даже более высокой в отношении информации о перивальвулярном распространении, включая анатомию псевдоаневризм, абсцессы и фистулы [79]. При ИЭ аорты КТ может быть полезна дополнительно для определения размеров, анатомии и кальцификации аортального клапана, луковичи аорты и восходящего отдела, что входит в данные для планирования хирургического лечения. При эндокардите правого отдела сердца и клапана лёгочной артерии КТ может открыть сопутствующую патологию лёгких, включая абсцессы и инфаркты.

При оценке дисфункции протеза клапана, как показало одно недавнее исследование, МСКТ может быть эквивалентна или лучше, чем ЭхоКГ, для обнаружения связанных с протезом вегетаций, абсцессов, псевдоаневризм и дисфункции [80]. Однако, крупные сравнительные исследования двух этих методов в сравнении не проводились, и ЭхоКГ следует выполнять первой.

Известна более высокая чувствительность МРТ в сравнении с КТ для выявления поражения головного мозга, и она была подтверждена по отношению к эндокардиту. Тем не менее, больного в критическом состоянии более уместно и практично подвергнуть КТ, особенно, если МРТ недоступна. Ангиография МСКТ даёт полную визуализацию внутричерепных сосудов с чувствительностью 90% и специфичностью 86%, и не имеет большой нагрузки контрастным веществом, не принося риска постоянного неврологического дефицита, который возможен при обычной цифровой субтракционной ангиографии [81]. Если обнаружено субарахноидальное и/или интрапаренхимное кровоизлияние, другие методы сосудистой визуализации (например, ангиография) могут потребоваться для постановки диагноза или исключения микотической аневризмы, если она не обнаружена на КТ.

Контрастная МСКТ имеет высокую чувствительность и специфичность для диагноза абсцессов селезёнки и других органов; однако, дифференци-

ровка с инфарктом иногда проблематична. Ангиография МСКТ даёт быстрый и качественный результат в исследовании системного артериального бассейна. Детальная мультиплоскостная 3D контраст-усиленная ангиографическая реконструкция позволяет картировать сосуды, идентифицировать и охарактеризовать периферические сосудистые осложнения ИЭ и наблюдать за ними [82].

5.3.3. Магнитно-резонансная визуализация

Учитывая её более высокую чувствительность, чем у КТ, МРТ повышает вероятность обнаружения мозговых последствий ИЭ. Различные исследования, включавшие МРТ в период течения острого ИЭ, последовательно показали частое развитие поражения, в 60-80% случаев [83]. Несмотря на неврологические симптомы, большинство аномалий имеют ишемическую природу (в 50-80% случаев) с преобладанием небольших локальных поражений, нежели более крупных областей инфаркта [84]. Другие поражения находят у менее чем 10% пациентов. Это паренхимные или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы и микотические аневризмы [83-86].

Систематическое выполнение МРТ вносит вклад в диагностику ИЭ, поскольку входит в малые критерии по классификации Duke [87] у пациентов с вовлечением головного мозга, но отсутствием мозговой симптоматики. В одном исследовании найденные на МРТ признаки позволили увеличить число больных с установленным диагнозом ИЭ на 25%, то есть ускорить диагностику при исходно неопределённой ситуации [85].

Мозговые микрокровоизлияния обнаруживаются, если применяется градиентные T2* условия и обнаруживаются у 50-60% пациентов [85]. Микрокровоизлияния представляют собой небольшие участки отложения гемосидерина и рассматриваются как патология мелких сосудов. Нехватка соответствия между ишемическими поражениями и микрокровоизлияниями, а также различия в их предсказательности позволяют считать, что причина их не эмболическая [86, 88]. Потому, хотя ИЭ и наличие микрокровоизлияний сильно взаимосвязаны, они не должны рассматриваться как малый критерий по классификации Duke [87].

МРТ головного мозга, в основном, показывает изменения у пациентов с ИЭ, имеющих мозговую симптоматику [89]. Её чувствительность выше, чем у КТ, для определения основного поражения, в частности в отношении инсульта, транзиторной ишемической атаки и энцефалопатии. МРТ может также выявлять дополнительные церебральные поражения, которые не проявляются клинически. МРТ головного мозга не влияет на диагноз ИЭ у больных с неврологической симптоматикой, так как один малый Duke-критерий у них уже есть, однако МРТ

может повлиять на стратегию лечения, в частности, на срок хирургического вмешательства [89]. У пациентов без неврологической симптоматики МРТ указывает на поражения головного мозга как минимум в половине случаев, в основном, участки ишемии [90]. Систематическая МРТ живота обнаруживает поражения у одного больного из трёх исследованных, в основном, поражение селезёнки [91]. Ишемические поражения встречаются чаще всего и развиваются в геморрагические и абсцедирующие. МРТ живота не критически влияет на диагноз ИЭ, если принимать во внимание данные МРТ головного мозга.

В целом, МРТ головного мозга даёт возможность лучше понимать структуру поражений у пациентов с ИЭ и неврологической симптоматикой, тогда как влияние её на установление диагноза ИЭ выражено при неопределённости и отсутствии неврологических симптомов.

5.3.4. Ядерные методы визуализации

С введением гибридного оборудования для обычной ядерной (например, однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ/КТ)) и позитрон-эмиссионной томографии (то есть, ПЭТ/КТ), молекулярные ядерные техники развиваются как важный дополняющий метод для пациентов с подозрением на ИЭ и диагностическими сложностями. ОФЭКТ/КТ основана на использовании аутологичных радио-меченных лейкоцитах (^{111}In -оксин или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гексаметилпропиленамин оксим), которые накапливаются в зависимости от времени режиме относительно более поздних и более ранних визуализаций [92], тогда как ПЭТ/КТ обычно выполняется при помощи однофотонной временной точки (как правило, 1 час) после назначения ^{18}F -ФДГ, которая активно инкорпорируется *in vivo* активированными лейкоцитами, моноцитами-макрофагами и CD4^+ Т-лимфоцитами, накапливающимися в очагах инфекции.

Есть несколько сообщений о многообещающих результатах использования меченых лейкоцитов в ОФЭКТ/КТ и ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ при ИЭ. Дополнительные данные, которые предоставляются этими методами, позволяют уменьшить частоту пропущенных ИЭ, относимых в “вероятному ИЭ” по Duke, а также позволяют найти периферические эмболические и метастатические инфекционные события [93]. Ограничения к использованию ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ представляет локализация септических эмболов в мозгу ввиду высокого уровня захвата этого радио-маркера клетками коры и того, что обычно размер поражений в этой области меньше 5 мм, то есть на пороге разрешения метода.

Интерпретировать результаты ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ нужно осторожно, если недавно проводилось вмешательство на сердце, так как послеоперационный воспалительный ответ может привести к неспецифиче-

скому повышению захвата ^{18}F -ФДГ в ближайший послеоперационный период. Более того, ряд болезненных состояний мимикрирует под паттерн локально увеличенного захвата маркера, как это бывает при ИЭ, например, активный тромбоз, рыхлые атеросклеротические бляшки, васкулиты, первичные опухоли сердца, метастазы в сердце несердечных опухолей, постхирургическое воспаление и ответ на инородные тела [94].

ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами более специфична для обнаружения ИЭ и фокусов инфекции, чем ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ и её следует предпочитать во всех ситуациях, где требуется усиленная специфичность [95]. Недостатки сцинтиграфии с радио-мечеными лейкоцитами — это необходимость радио-фармакологической обработки крови, длительность процедуры большая, чем у ПЭТ/КТ, а также несколько меньшее пространственное разрешение с эффективностью обнаружения протонов сравнимой с ПЭТ/КТ.

Дополнительным преимуществом ^{18}F -ФДГ может быть мониторинг ответа на антибактериальную терапию у пациентов с установленным ИЭ. Но пока достаточных данных нет, чтобы сделать это общей рекомендацией.

5.4. Микробиологическая диагностика

5.4.1. Эндокардит с положительным ростом

Положительные бактериологические исследования остаются краеугольным камнем диагностики, предоставляя одновременно живых бактерий для идентификации и тестирования чувствительности. Как минимум, трижды с интервалом 30 минут забираются образцы по 10 мл крови. Материал должен быть помещён и в анаэробную, и в аэробную среду. Материал следует собирать через периферическую вену, но не через центральную (ввиду риска контаминации и обманывающего результата), используя полностью стерильную технику. Практически всегда этого достаточно, чтобы идентифицировать вызвавших заболевание микроорганизмов. Понятно, что сбор образца крови должен происходить до назначения антибиотиков. При ИЭ бактериемия есть почти всегда и имеет два важных значения: (1) не существует обоснования для задержки сбора крови в ожидании пиков температуры и (2) почти все посевы крови положительны. Как результат, однократный посев следует оценивать внимательно для установления диагноза ИЭ. Микробиологическая лаборатория должна быть предупреждена о клиническом подозрении на ИЭ. Когда микроорганизм идентифицирован, нужно повторить посев крови через 48-72 часа для проверки эффективности лечения. Существуют автоматические устройства проверки роста бактерий, давая врачам быстро свежие данные. Когда выделен микроорганизм, первая идентификация должна происходить по Граму. Эта информация немедленно

Таблица 12

**Исследование редких этиологических факторов
культуroneгативного ИЭ**

Патоген	Диагностическая процедура
<i>Brucella spp.</i>	Культуры крови, серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Coxiella burnetii</i>	Серология (IgG фазы I >1:800), посев ткани, иммуногистология, ПЦР хирургического материала.
<i>Bartonella spp.</i>	Культуры крови, серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Tropheryma whippelii</i>	Гистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Mycoplasma spp.</i>	Серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
<i>Legionella spp.</i>	Культуры крови, серология; посев, иммуногистология и ПЦР хирургического материала.
Грибки	Культуры крови, серология, ПЦР хирургического материала.

Сокращения: Ig — иммуноглобулин, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

сообщается врачам, чтобы сразу же назначить антибиотикотерапию. Полная идентификация чаще всего занимает до 2 дней, но может быть и дольше при необычной флоре. Много усилий было приложено для того, чтобы ускорить процесс идентификации микроорганизма, так как задержка с началом терапии до выяснения чувствительности может быть слишком долгой. Из недавних способов — идентификация бактерий по пептидному спектру на основе матричной лазерной десорбционной ионизационной масс-спектрометрии. Эта технология недавно показала полезность в клинической микробиологии; у неё есть потенциал к прямой идентификации бактериальных колоний в емкости супернатанта культуры крови [96].

5.4.2. Эндокардит с отрицательным ростом

Эндокардит с отрицательным ростом (ЭОР) относится к ИЭ, для которого не обнаружен причинный микроорганизм методами обычной микробиологии. Он встречается до 31% случаев ИЭ и часто представляет тяжёлые диагностические и терапевтические сложности. ЭОР обычно возникает как следствие предыдущей терапии антибиотиками, указывая на необходимость отмены антибиотиков и повтора культур крови в такой ситуации. ЭОР может быть вызван грибами или атипичными бактериями, например, внутриклеточными. Их выделение требует специальных сред, а рост относительно медленный. В соответствии с местной эпидемиологической ситуацией, следует предполагать серологическое тестирование на *Coxiella burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Brucella spp.*, *Aspergillus spp.*, *Legionella pneumophila*, после которого выполняется полимеразная цепная реакция (ПЦР) на *Tropheryma whippelii*, *Bartonella spp.* и грибки (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*) из крови [97] (табл. 12). Большинство исследований ПЦР крови для диагностики ЭОР показало важность *Streptococcus gallolyticus* и *Streptococcus mitis*, энтерококков, *S. aureus*, *Escherichia coli* и атипичных бактерий, относительная распространённость которых варьируется в зависимости от состояния и статуса пациента [98].

Когда все микробиологические методы отрицательны, следует рассматривать диагноз неинфекционного эндокардита и использовать методы обнаружения антинуклеарных антител или антифосфолипидного синдрома (антикардиолипидные антитела (иммуноглобулин (Ig)G) и анти-β₂-гликопротеин 1 антитела (IgG и IgM)). Когда все другие исследования отрицательны, а у пациента установлен свиной биопротез клапана и есть маркеры аллергического ответа, нужно выявлять анти-свиные антитела [99].

5.4.3. Гистологический диагноз инфекционного эндокардита

Исследование удалённого клапана или фрагментов-эмболов остаётся золотым стандартом диагно-

стики ИЭ. Все образцы тканей, которые были удалены во время хирургической процедуры иссечения сердечных клапанов, должны собираться в стерильный контейнер без фиксирующей или питательной среды. Весь образец целиком следует доставлять в микробиологическую лабораторию для оптимального доступа к идентификации микроорганизма.

5.4.4. Предлагаемая стратегия микробиологической диагностики при подозрении на ИЭ

Предлагаемый алгоритм показан на рисунке 2. Когда есть клиническое подозрение на ИЭ, а бактериология крови остаётся негативной в течение 48 ч, важна взаимосвязанная работа с микробиологом. Предлагаемая стратегия — использование диагностического кита, включающего культуры крови и систематическое серологическое исследование на *C. burnetii*, *Bartonella spp.*, *Aspergillus spp.*, *L. Pneumophila*, *Brucella spp.*, *M. pneumoniae*, а также ревматоидного фактора, серологических тестов на антифосфолипидный синдром (антикардиолипидин (IgG) и анти-β₂-гликопротеин 1 антитела (IgG и IgM)), антинуклеарные антитела и анти-свиные антитела. Дополнительно материал сердечного клапана, полученный при операции, следует рассматривать для микробиологического исследования, вместе с гистологическим и ПЦР-исследованием.

5.5. Диагностические критерии

Несмотря на патологические данные после хирургического вмешательства, в клинической практике диагноз ИЭ обычно основан на ассоциации между синдромом инфекции и недавним вовлечением эндокарда. Это краеугольный камень различных критериев, предлагаемых для улучшения диагностики заболевания. Так, в 2000г были введены модифицированные

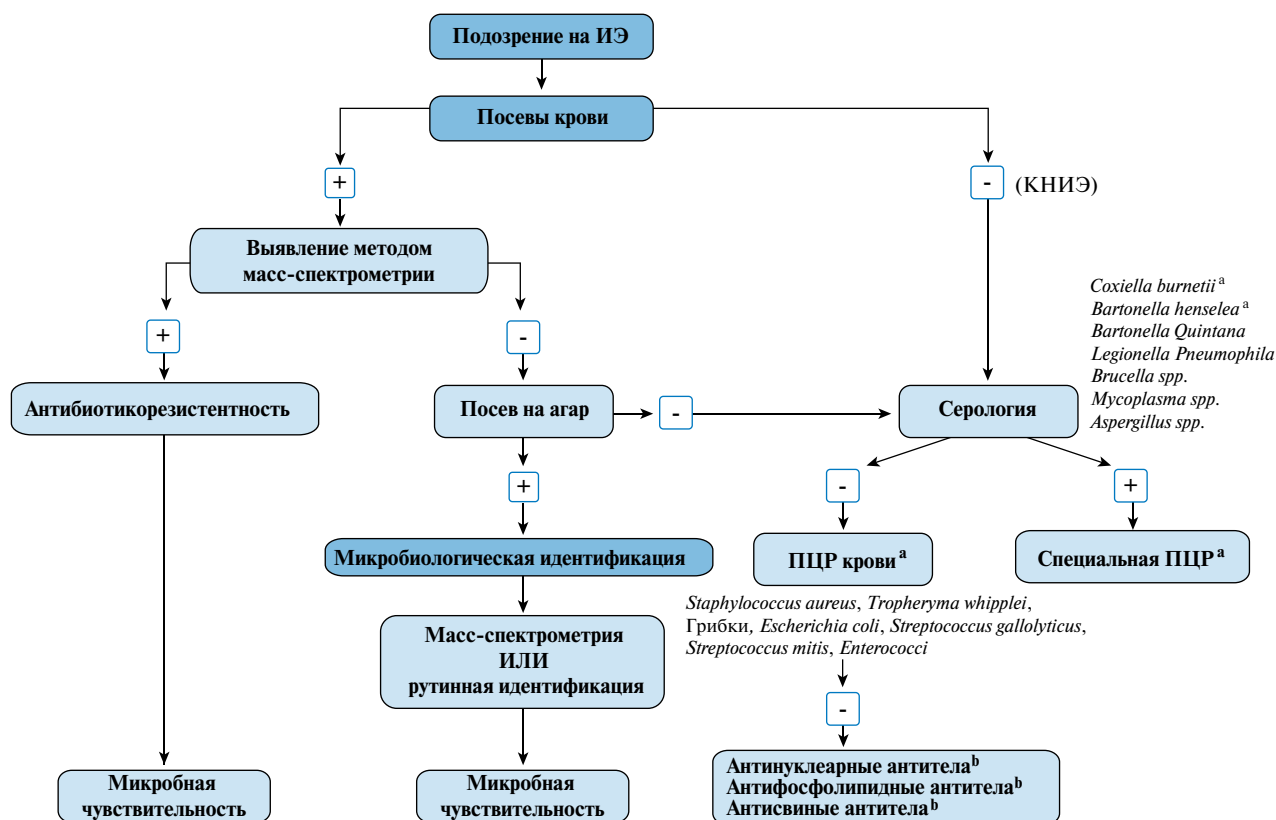


Рис. 2. Микробиологическая диагностика при культуropозитивном и культуroneгативном ИЭ.

Примечание: ^a — опытная микробиологическая лаборатория, ^b — иммунологическая лаборатория.

Сокращения: КНИЭ — культуroneгативный эндокардит, ИЭ — инфекционный эндокардит, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

Определение ИЭ в соответствии с модифицированными критериями Duke (адаптировано из Li et al. [87])

Определённый ИЭ	
Патологические критерии	- Микроорганизмы, выявленные в посеве или при гистологическом исследовании вегетаций, эмболизированной вегетации или образца внутрисердечного абсцесса или - Патологические изменения; вегетации или внутрисердечный абсцесс, подтверждённый гистологическим исследованием, показавшим активный эндокардит
Клинические критерии	2 больших или 1 большой и 3 малых критерия или 5 малых критериев
Возможный ИЭ	
	1 большой критерий и 1 малый или 3 малых критерия
ИЭ отвергается	
	- Чёткий альтернативный диагноз или - Разрешение симптомов, подозрительных на ИЭ на фоне антибактериальной терапии в течение 4 дней или меньше или - Отсутствие патологического доказательства ИЭ при хирургии или на вскрытии, при антибиотикотерапии 4 дня или меньше или - Не удовлетворяет критериям возможного ИЭ, как указано выше

Таблица 13

критерии Duke (табл. 13). Эти критерии основывались на клинических, ЭхоКГ и биологических данных, а также на результатах посевов крови и серологических данных [87]. Эта классификация имела чувствительность 80%, когда результаты критериев оценивались в конце периода наблюдения за пациентом в эпидемиологических исследованиях [100]. Но, однако, у модифицированных критериев Duke был низким уровень диагностики в ранние клинические стадии заболевания, особенно при эндокардите протеза клапана (ЭПК) или электродов пейсмекера или дефибриллятора, для которых ЭхоКГ в 30% случаев показывала норму или была неинформативна [101, 102]. Недавние достижения в методах визуализации привели к лучшей идентификации вовлечения эндокарда и внесердечных осложнений ИЭ [10, 103]. Так, в недавних работах показано, что результаты КТ всего тела/сердца, метода МРТ головного мозга, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ и радиомеченных лейкоцитов в ОФЭКТ/КТ могут улучшить диагностику тихих сосудистых феноменов (эмболий или инфекционных аневризм), так же как и поражения эндокарда [79, 80, 83-85, 93, 94, 104-108]. Добавление результатов этих методов визуализации позволяет улучшить чувствительность модифицированных критериев Duke в сложных случаях.

Таблица 14

**Определения понятий,
используемых в модифицированных критериях
для диагноза ИЭ 2015г ЕОК**

Большие критерии**1. Положительные посевы крови**

а) Типичные микроорганизмы, входящие в число этиологических по ИЭ, из двух раздельных посевов:

- *Viridans streptococci*, *S. gallolyticus* (*S. bovis*), HACEK-группа, *S. aureus*; или

- внебольничные энтерококки, в отсутствие первичного очага; или

б) Микроорганизмы, входящие в число этиологических по ИЭ, из продолжающих быть положительными посевов крови:

- 2 и более положительных посевов из образцов крови, собранных с интервалом более 12 часов; или
- все из трёх или большинство из четырёх и более раздельных посевов крови (с первым и последним образцами, собранными с интервалом не менее часа); или

в) Один положительный посев на *Coxiella burnetii* или титр антител фазы 1 IgG более 1:800

2. Критерии по визуализации

а) Эхокардиограмма, свидетельствующая об ИЭ:

- вегетация;
- абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула;
- перфорация клапана или аневризмы;
- новая частичная несостоятельность протеза клапана.

б) Аномальная активность вокруг места имплантации протеза клапана, обнаруженная ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез был установлен более 3 месяцев назад) или ОФЭКТ/КТ радиоактивными лейкоцитами.

в) Явные паравальвулярные поражения по КТ.

Малые критерии

1. Предрасположенность в форме предрасполагающих особенностей сердца или использования внутривенных препаратов/наркотиков.
2. Лихорадка, понимаемая как температура >38° С.
3. Сосудистые феномены (включая те, что выявляются только визуализацией): серьёзные артериальные эмболы, септические инфаркты лёгкого, инфекционные (микотические) аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, конъюнктивальные кровоизлияния и пятна Джемсу.
4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота, ревматоидный фактор.
5. Микробиологические данные: положительный посев крови, который не удовлетворяет большим критериям (как указано выше), либо серологические данные активной инфекции микроорганизмом, который входит в число вызывающих ИЭ.

Сокращения: HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*, Ig — иммуноглобулин, ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная когерентная компьютерная томография, КТ — компьютерная томография.

Адаптировано из: Li et al. [87].

Учитывая недавно опубликованные данные, Рабочая группа предлагает добавить три пункта к диагностическим критериям (табл. 14):

1) Обнаружение паравальвулярного поражения на КТ следует рассматривать как большой критерий.

2) При подозреваемом эндокардите протеза клапана, ненормальная активность вокруг сайта имплантации, выявленная методом ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ (только если протез был установлен более 3 месяцев

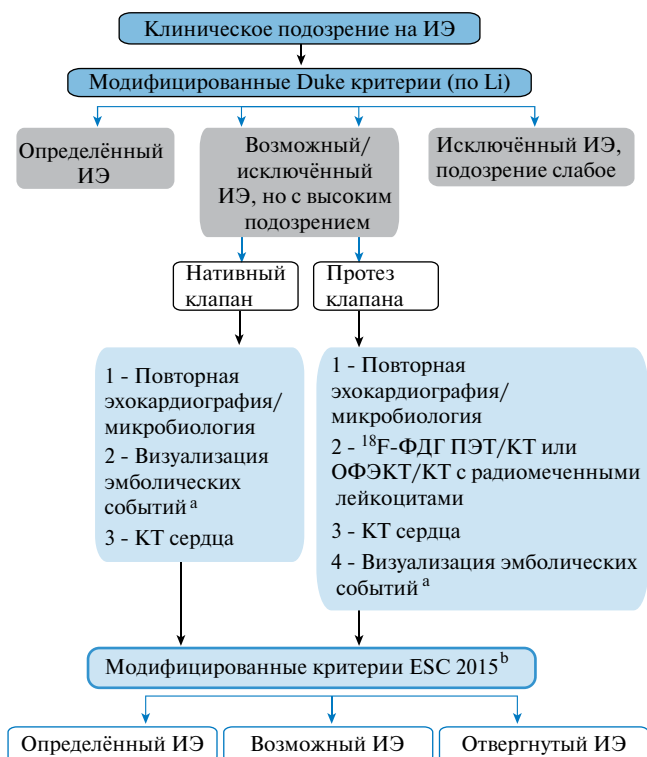


Рис. 3. Алгоритм Европейского общества кардиологов (2015) по диагностике ИЭ.

Примечание: ^a — может включать МРТ головного мозга, КТ всего тела и/или ПЭТ/КТ, ^b — см. таблицу 14.

Сокращения: ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

назад) или ОФЭКТ/КТ с мечеными лейкоцитами, должна рассматриваться как большой критерий.

3) Обнаружение недавних эмболий или инфекционных аневризм только методами визуализации (“тихие” события) следует рассматривать как малый критерий.

На рисунке 3 представлен предлагаемый ESC диагностический алгоритм, включающий принятые ESC 2015 модифицированные критерии. Диагноз ИЭ по-прежнему основан на критериях Duke с большой ролью ЭхоКГ и микробиологии крови. Когда диагноз остаётся лишь “возможным” или даже “отклонённым”, но сохраняется высокий уровень клинического подозрения, следует повторить ЭхоКГ и посев крови, а также использовать методы визуализации как для оценки вовлечения сердца (КТ сердца, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с радиоактивными лейкоцитами), так и для эмболических событий (МРТ головного мозга, КТ или ПЭТ/КТ всего тела). Результаты этих методов должны быть интегрированы в модифицированные диагностические алгоритмы ESC 2015.

Наконец, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с радиоактивными лейкоцитами подтвердили свою важность в диагностике поражения имплантирован-

Таблица 15

Предикторы плохого исхода у пациентов с ИЭ

Показатели пациента
• Старший возраст • ИЭ протеза клапана • Сахарный диабет • Сопутствующая патология (например, иммуносупрессия, заболевания лёгких или почек, немощь)
Клинические осложнения ИЭ
• Сердечная недостаточность • Почечная недостаточность • Больше чем средней распространённости ишемический инсульт • Кровоизлияние в головной мозг • Септический шок
Микроорганизм
• <i>S. aureus</i> • Грибки • Не-НАСЕК граммотрицательные бациллы
Эхокардиография
• Периаулярные осложнения • Тяжёлая левосторонняя регургитация на клапане • Низкая фракция выброса левого желудочка • Лёгочная гипертензия • Большие вегетации • Тяжёлая дисфункция протеза клапана • Преждевременное закрытие митрального клапана и другие признаки повышенного диастолического давления

Сокращение: НАСЕК — *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *K. denitrificans*.

ных кардиальных электронных устройств [108], хотя данных её недостаточно, чтобы включить их в диагностические критерии в качестве специального пункта по ИЭ электродов пейсмейкера или дефибрилятора.

В целом, ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ, ЭхоКГ), положительные посевы крови и клинические признаки остаются ключевыми для диагноза ИЭ. Когда посев крови отрицательный, нужны другие микробиологические методы. Чувствительность критериев Duke может быть улучшена новыми методами визуализации (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ), которые позволяют диагностировать эмболические события и вовлечение сердца, когда данные ЭхоКГ отрицательные или сомнительные. Эти критерии полезны, но они не заменяют клинического решения “Команды эндокардита”.

6. Оценка прогноза в момент госпитализации

Внутрибольничная смертность при ИЭ варьируется от 15% до 30% [109–114]. Быстрая идентификация больных более высокого риска смерти может дать шанс изменить течение заболевания (то есть, провести неотложную или экстренную операцию) и улучшить прогноз [115]. На прогноз ИЭ влияют четыре основных фактора: особенности больного, наличие или отсутствие сердечных и несердечных осложне-

ний, инфицирование организма и изменения, показанные ЭхоКГ (табл. 15). Риск у больных при левостороннем ИЭ ранее оценивали согласно этим пунктам [116, 117]. Больные с СН, периаулярными осложнениями и/или инфекцией *S. aureus* имеют более высокий риск смерти и нуждаются в хирургии в активную фазу заболевания [117]. Когда имеется три из этих факторов, риск достигает 79% [117]. Потому больные с осложнённым ИЭ должны быстро быть переведены и проходить лечение в центре с возможностями хирургии, предпочтительно — “Командой эндокардита” [118]. Высокий уровень коморбидности, диабет, септический шок, умеренный или тяжёлый инсульт, мозговое кровоизлияние или необходимость гемодиализа также являются предикторами плохого внутрибольничного прогноза [111–115, 119–122]. Сохранение положительной бактериологии крови через 48–72 ч после начала лечения антибиотиками говорит о плохом контроле инфекции и считается независимым фактором риска внутрибольничной смертности [123].

Сегодня 40–50% больных проходят кардиохирургические вмешательства во время госпитализации [37, 109–114]. Хирургическая смертность при ИЭ сильно зависит от показания к хирургии. Среди больных, нуждающихся в неотложной или экстренной хирургии, септический шок, сохранение признаков инфекции и почечная недостаточность — предикторы смерти [112, 120, 124]. Понятно, что худший прогноз у тех, кому показана хирургия, и она не может быть выполнена ввиду высокого хирургического риска [125].

В целом, оценка прогноза при госпитализации может выполняться по простым клиническим, микробиологическим и ЭхоКГ-параметрам и должна быть использована для выбора лучшего исходного метода лечения. Худший прогноз имеют больные, у которых бактериемия сохраняется 48–72 ч после начала терапии антибиотиками.

7. Антимикробная терапия: принципы и методы

7.1. Общие принципы

Успешное лечение ИЭ основано на эрадикации микробов антимикробными препаратами. Хирургия вносит вклад в удаление инфицированного материала и в осушение абсцессов. Собственные защитные силы имеют мало влияния, что объясняет большую эффективность бактерицидных режимов в сравнении с бактериостатическими, как в экспериментах у животных, так и у людей [126, 127]. Аминогликозиды синергичны с ингибиторами синтеза клеточной стенки (т.е. бета-лактамами и гликопептидами) по бактерицидной активности и используются для укорочения периода терапии (например, ротовых стрептококков) и эрадикации проблемных микроорганизмов (например, *Enterococcus spp.*).

Одна большая проблема для препарат-индуцированного уничтожения бактерий — устойчивость. Устойчивые микробы не резистентны (т.е., они по-прежнему чувствительны к торможению роста препаратом), но избегают вызванного препаратом уничтожения и тем самым сохраняют возможность роста после прекращения лечения. Медленно растущие и дремлющие микроорганизмы демонстрируют фенотипическую устойчивость к большинству антимикробных средств (исключая, до некоторой степени, рифампицин). Они образуют вегетации и биологические плёнки (например, при ЭПК), что оправдывает продлённую терапию (6 недель) для полной стерилизации инфицированных клапанов. Некоторые бактерии мутируют, становясь толерантными в фазу активного роста и в фазу сна. Комбинации бактерицидных препаратов предпочтительны перед монотерапией против толерантных микробов.

Медикаментозное лечение ЭПК должно продолжаться дольше (как минимум 6 недель), чем лечение заболевания нативного клапана (ЭНК) (2-6 недель), но в остальных смыслах оно такое же, за исключением стафилококкового ЭПК, при котором режим терапии должен включать рифампицин, если данный штамм подозревается.

При ЭНК, нуждающемся в замене клапана во время антибиотикотерапии, послеоперационный режим должен быть таким, как рекомендовано для ЭНК, но не для ЭПК. В обоих случаях, при ЭНК и ЭПК, длительность лечения основана на первом дне эффективности антибиотикотерапии (отрицательный посев крови в случае исходно положительного), но не на дне операции. Новый полный курс лечения следует начинать, только если положительны посевы с клапанов, с выбором антибиотика на основании чувствительности последнего полученного бактериального изолята.

Наконец, есть шесть важных замечаний по текущим рекомендациям:

1) Показания и манера использования аминогликозидов изменились. Они более не рекомендуются при стафилококковых ЭНК ввиду того, что их клинические преимущества не были продемонстрированы, однако нефротоксичность известна [128]; когда они показаны по другим состояниям, аминогликозиды следует применять в единичной дневной дозе для снижения нефротоксичности [129].

2) Рифампицин следует использовать, только если есть инородные тела (включая ЭПК), после 3-5 дней эффективной антибиотикотерапии, как только бактериемия прошла. Основание этой рекомендации в том, что рифампицин имеет антагонистический эффект в комбинациях против планктонных и размножающихся бактерий [130], с наличием синергии против дремлющих бактерий внутри биоплёнок и предупреждения рифампицин-устойчивости [131].

3) Даптомицин и фосфомицин были рекомендованы для лечения стафилококкового эндокардита, а нетилмицин для лечения пенициллин-чувствительных ротовых и пищеварительных стрептококков, но они рассматриваются как альтернативная терапия в данных рекомендациях, потому что недоступны во всех странах Европы. Когда показан даптомицин, его нужно применять в высоких дозах (более 10 мг/кг один раз в день [132]) и комбинировать со вторым антибиотиком для повышения активности и избежания развития резистентности [133, 134].

4) Только опубликованные данные по эффективности антибиотиков из клинических исследований и когортных протоколов больных с эндокардитом (или бактериемией, если нет данных за эндокардит) были приняты за основу данных Рекомендаций. Экспериментальные данные, в большинстве случаев, не принимались.

5) Мы до сих пор используем минимальные ингибирующие концентрации (МИК) согласно Институту клиничко-лабораторной стандартизации вместо величин Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности, поскольку большинство данных по эндокардиту опубликовано по ним.

6) Хотя было достигнуто соглашение по большинству антимикробных препаратов, в отношении стафилококкового ИЭ и эмпирического лечения дискуссии ещё идут.

7.2. Чувствительные к пенициллину группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis*

Рекомендуемые режимы против чувствительных стрептококков (МИК пенициллина $\leq 0,125$ мг/л) показаны в таблице 16 [6, 8, 135, 136]. Частота выздоровления превышает 95%. В неосложнённых случаях короткая двухнедельная терапия может быть назначена в виде сочетания пенициллина и цефтриаксона с гентамицином или нетилмицином [137, 138]. Гентамицин и нетилмицин могут применяться один раз в день у пациентов с ИЭ, если подозревается стрептококковая этиология и нормальна функция почек. Цефтриаксон в монотерапии или в комбинации с гентамицином или нетилмицином один раз в день особенно подходит для амбулаторного лечения [137-139]. Если десенситизация не может быть выполнена, при аллергии к бета-лактамам нужно использовать ванкомицин. Тейкопланин был предложен как альтернатива [8], но он требует нагрузочных доз (6 мг/кг/12 ч в течение 3 дней), затем 6-10 мг/кг/день. Нагрузочная доза обязательна, так как у препарата высокая степень связывания ($\geq 98\%$) с белками сыворотки и он плохо проникает в вегетации [140]. Однако, только некоторые ретроспективные исследования были проведены в отношении его эффективности при стрептококковом [141] и энтерококковом [142] ИЭ.

Таблица 16

Антибактериальное лечение ИЭ, вызванного оральными стрептококками и группой *S. bovis*^a

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (нед.)	Класс ^b	Уровень ^c	Ссылки ^d	Комментарий
Штаммы пенициллин-чувствительных (МИК ≤0,125 мг/л) стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта						
Стандартное лечение: 4 недели						
Пенициллин G или Амоксициллин ^e или Цефтриаксон ^f	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	4	I	B	6, 8, 135-139	Предпочтительно у пациентов старше 65 лет или с нарушенной функцией почек или функцией VIII (вестибуло-кохлеарного) нерва. Шестинедельная терапия рекомендуется при ЭПК
	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	I	B		
	2 г/день в/в или в/м один раз в день	4	I	B		
	Детские дозы: ^g Пенициллин G 200000 Ед/кг/день в/в в 4-6 раздельных дозировак Амоксициллин 300 мг/кг/день в/в в 4-6 равных дозировак Цефтриаксон 100 мг/кг/день в/в или в/м в 1 дозировку					
Стандартное лечение: 2 недели						
Пенициллин G или Амоксициллин ^e или Цефтриаксон ^f + Гентамицин ^h или Нетилмицин	12-18 миллионов Ед. в день в/в в 4-6 введений или инфузия	2	I	B	6, 8, 127, 135-138	Рекомендуется только пациентам с неосложнённым ЭНК с нормальной функцией почек
	100-200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	2	I	B		
	2 г/день в/в или в/м один раз в день	2	I	B		
	3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение	2	I	B		
	4-5 мг/кг/день в/в в одно введение	2	I	B	Нетилмицин доступен не во всех европейских странах	
Детские дозы: ^g Пенициллин и амоксициллин — как выше, Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в одно введение или три равных введения						
У пациентов с аллергией на бета-лактамы ⁱ						
Ванкомицин ^j	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования	4	I	C		6-нед. терапия рекомендуется при ЭПК
	Детские дозы: ^g Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равных введения					
Штаммы пенициллин-резистентных (МИК 0,250-2 мг/л) ^k стрептококков ротовой полости и пищеварительного тракта						
Стандартное лечение						
Пенициллин G или Амоксициллин ^e или Цефтриаксон ^f + Гентамицин ^h	24 миллиона Ед в день в/в инфузия или 4-6 введений	4	I	B	6, 8, 135, 136	6-нед. терапия рекомендуется при ЭПК
	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4	I	B		
	2 г/день в/в или в/м в 1 введение	4	I	B		
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2	I	B		
У пациентов с аллергией на бета-лактамы ⁱ						
Ванкомицин ^j + Гентамицин ^h	30 мг/кг/день в/в в 2 дозирования	4	I	C		6-нед. терапия рекомендуется при ЭПК
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2	I	C		
	Детские дозы: ^g как указано выше					

Примечание: ^a — в отношении других стрептококков, см. текст, ^b — класс рекомендации, ^c — уровень доказательности, ^d — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^e — или ампициллин в тех же дозах, что амоксициллин, ^f — предпочтительно для амбулаторного лечения, ^g — педиатрические дозировки не должны превышать взрослые, ^h — функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться еженедельно. Когда дозируется однократно в день, концентрация перед новой дозой должна быть ниже 1 мг/л, а после введения (пиковая, 1 час после введения) на уровне примерно 10-12 мг/л [148], ⁱ — десенсибилизация к пенициллину может быть попробована для стабильных пациентов, ^j — уровень ванкомицина в сыворотке должен достичь 10-15 мг/л на минимуме перед очередной дозой, хотя некоторые эксперты рекомендуют повысить дозу ванкомицина до 45-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения до достижения минимальных уровней в сыворотке (C_{min}) 15-20 мг/л, как при стафилококковом эндокардите. Однако, доза ванкомицина не должна превышать 2 г/день, если только сывороточный уровень мониторировается и может контролироваться на уровне пиковой концентрации в плазме 30-45 мг/мл через 1 час после завершения в/в инфузии антибиотика, ^k — пациентов с пенициллин-устойчивыми штаммами (МИК >2 мг/л) следует лечить, как энтерококковый эндокардит (табл. 18).

Сокращения: в/м — внутримышечно, в/в — внутривенно, МИК — минимальная ингибирующая концентрация, ЭНК — эндокардит нативного клапана, ЭПК — эндокардит протеза клапана, Ед — единицы.

7.3. Устойчивые к пенициллину группа оральных стрептококков и *Streptococcus bovis*

Резистентные к пенициллину ротовые стрептококки классифицируются как промежуточно устойчивые (МИК 0,25–2 мг/л) и полностью устойчивые (≥ 4 мг/л). Некоторые рекомендации, однако, используют МИК $>0,5$ мг/л как критерий полной устойчивости [6, 8, 135]. Такие резистентные стрептококки всё больше распространяются. В подборках большого количества штаммов показано более 30% промежуточно и полностью устойчивых *Str. mitis* и *Str. oralis* [142, 143]. Напротив, более 99% стрептококков пищеварительного тракта остаются чувствительными к пенициллину.

Рекомендации по лечению пенициллин-устойчивых стрептококковых ИЭ основаны на ретроспективных сериях. Объединив четыре из них, по данным 60 пациентов, 47 из них (78%) получали терапию пенициллином или цефтриаксоном, в основном, в комбинации с аминогликозидами, а некоторые получали только клиндамицин или только аминогликозиды [144–147]. Большая часть МИК для пенициллина была ≥ 1 мг/л. Пятьдесят пациентов (83%) вылечились и 10 (17%) умерли. Смерть не была связана с резистентностью, но с сопутствующими состояниями пациентов [146]. Исходы лечения были такими же для ЭПК и ЭНК [145]. Поэтому антибактериальная терапия пенициллин-устойчивых и пенициллин-чувствительных ротовых стрептококков принципиально одинакова (табл. 16). Однако, в пенициллин-устойчивых случаях, лечение аминогликозидами должно быть дано как минимум на 2 недели, а режимы краткосрочной терапии не рекомендуются. Мало опыта получено с высокорезистентными изолятами (≥ 4 мг/л), но ванкомицин может быть предпочтительным в таких ситуациях (в сочетании с аминогликозидами). Есть также некоторый опыт применения даптомицина.

7.4. *Streptococcus pneumoniae*, бета-гемолитические стрептококки (группы А, В, С и G)

Связанный со *S. pneumoniae* ИЭ стал редким с тех пор как появились антибиотики. Он ассоциирован с менингитом в 30% случаев [149], что требует специального внимания в случаях устойчивости к пенициллинам. Лечение чувствительных к пенициллину штаммов (МИК $\leq 0,06$ мг/л) такое же, как ротовых стрептококков (табл. 16), исключая краткосрочную 2-недельную терапию, которая формально не исследовалась. То же справедливо для умеренно (МИК 0,125–2 мг/л) и полностью устойчивых (МИК ≥ 4 мг/л) штаммов без менингита, хотя для устойчивых штаммов некоторые авторы рекомендуют высокие дозы цефалоспоринов (т.е., цефотаксим или цефтриаксон) или ванкомицин. В случае менингита пенициллинов следует избегать ввиду плохого проникновения

в цереброспинальную жидкость, вместо них использовать цефтриаксон или цефотаксим в виде монотерапии или в сочетании с ванкомицином [150] соответственно паттерну антибактериальной чувствительности.

Эндокардит, вызванный стрептококками групп А, В, С или G, включая группу *Streptococcus anginosus* (*S. constellatus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*), относительно редок [151]. Стрептококки группы А обычно чувствительны к бета-лактамам (МИК $\leq 0,12$ мг/л), тогда как другие серогруппы могут демонстрировать некоторую резистентность. Эндокардит из-за стрептококков группы В какое-то время был связан с послеродовым периодом, но теперь возникает и у других взрослых пациентов, особенно в старости. Стрептококки групп В, С и G, а также *S. anginosus* ведут к абсцедированию и потому могут привести к необходимости хирургического вмешательства [151]. Смертность от ЭПК с инфекцией стрептококками группы В очень высока, рекомендуется кардиохирургическое вмешательство [152]. Антибактериальная терапия такая же, как при инфекции ротовыми стрептококками (табл. 16), исключая то, что краткосрочная терапия не рекомендуется. Гентамицин следует применять 2 недели.

7.5. *Granulicatella* и *Abiotrophia* (ранее — варианты стрептококков)

Granulicatella и *Abiotrophia* приводят к ИЭ с затяжным течением, а также большими (более 10 мм) вегетациями, высокой частотой осложнений и необходимостью хирургии клапана (примерно в 50%) [153, 154], вероятно, ввиду задержек с диагностикой и лечением. Рекомендации по антибиотикам включают пенициллин G, цефтриаксон или ванкомицин в течение 6 недель в сочетании с аминогликозидами хотя бы в первые 2 недели [153, 154].

7.6. *Staphylococcus aureus* и коагулаза-негативные стафилококки

S. aureus обычно приводит к острому деструктивному ИЭ, тогда как КоНС ведут к более затяжной инфекции клапанов (исключая *S. lugdunensis* [155] и некоторые случаи *S. capitis*) [156, 157]. В таблице 17 собраны рекомендации по лечению метициллин-чувствительных и метициллин-устойчивых *S. aureus* и КоНС как при ЭПК, так и ЭНК. Следует отметить, что добавление аминогликозидов при стафилококковом ЭНК более не рекомендуется, так как он повышает нефротоксичность [128, 158]. Краткосрочная (2-недельная) терапия и пероральное назначение предлагаются для неосложнённых ЭНК правых отделов сердца при метициллин-чувствительных *S. aureus* (MSSA) (см. также Раздел 12.4.2), но эти режимы не могут быть применены к левосторонним ИЭ. Для пациентов с аллергией на пенициллин, при MSSA

десенсибилизация к пенициллину может быть попробована у пациентов в стабильном состоянии, так как ванкомицин действует хуже бета-лактамов [159] и не должен назначаться. Если бета-лактамы не могут быть назначены, где возможно, следует назначать даптомицин в комбинации с другим эффективным антистафилококковым препаратом для повышения активности и избегания развития резистентности. Некоторые эксперты рекомендовали комбинировать высокие дозы ко-тримоксазола с клиндамицином как альтернативу для ИЭ с *S. aureus* [160]. *S. lugdunensis* всегда чувствителен к метициллину — можно применять клоксациллин [155].

ЭПК с *S. aureus* имеет очень высокий риск смерти (>45%) [161] и зачастую требует ранней замены клапана. Другие различия при сравнении с ЭНК вклю-

чают общую длительность терапии, использование аминогликозидов или добавление рифампицина спустя 3-5 дней эффективной антибиотикотерапии, как только прекратилась бактериемия. Основание для данной рекомендации основано на антагонистическом эффекте комбинации антибиотиков с рифампицином против планктонных/размножающихся бактерий и есть синергия против дремлющих бактерий внутри биоплёнки, как это было показано на моделях инфекций инородных тел, а также клинически на инфекциях протезов сосудов и в ортопедии. Хотя уровень доказательности невысок, добавление рифампицина к лечению стафилококкового ЭПК — стандартная практика, хотя лечение им может быть связано с микробной резистентностью, гепатотоксичностью и взаимодействием препаратов [164].

Таблица 17

Антибактериальное лечение ИЭ, связанного со стафилококками

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (неделя)	Класс ⁱ	Уровень ^j	Ссылки ^k	Комментарии
Нативные клапаны						
Метициллин-чувствительные стафилококки						
(Флу)клоксациллин или оксациллин	12 г/день в/в в 4-6 введений	4-6	I	B	6, 8, 128, 135, 136, 158	Добавление гентамицина не рекомендуется ввиду отсутствия клинического преимущества и повышения нефротоксичности
	Детские дозы: ⁹ 200-300 мг/кг/день в/в в 4-6 одинаковых введений					*Для <i>S. aureus</i>
Альтернативная терапия* Ко-тримоксазол ^a	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений)	1 в/в + 5 per os	IIb	C		
+						
клиндамицин	1800 мг/день в/в в 3 введения	1	IIb	C		
	Детские дозы: ⁹ Сульфаметоксазол 60 мг/кг/день и Триметоприм 12 мг/кг/день (в/в в 2 введения) Клиндамицин 40 мг/кг/день (в/в в 3 введения)					
Пациенты с аллергией на пенициллин^h, либо метициллин-чувствительные стафилококки						
Ванкомицин ^{b**}	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения	4-6	I	B	6, 8, 135, 136	Цефалоспорины (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите Даптомицин лучше ванкомицина для бактериемии MSSA и MRSA с МИК ванкомицина выше 1 мг/л
	Детские дозы: ⁹ 40 мг/кг/день в/в в 2-3 одинаковых введения					
Альтернативная терапия**: Даптомицин ^{c,d}	10 мг/кг/день в/в однократно	4-6	IIa	C		
	Детские дозы: ⁹ 10 мг/кг/день в/в однократно					
Альтернативная терапия*: Котримоксазол ^a	Сульфаметоксазол 4800 мг/день и триметоприм 960 мг/день (в/в в 4-6 введений)	1 в/в + 5 per os	IIb	C		*Для <i>S. aureus</i>
+						
клиндамицин	1800 мг/день в/в в 3 введения	1	IIb	C		
Протезированные клапаны						

Таблица 17. Продолжение

Метициллин-чувствительные стафилококки						
(Флу)клоксациллин или оксациллин + рифампицин ^а + гентамицин ^г	12 г/день в/в в 4-6 введений 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2-3 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 или 2 введения Детские дозы: ^а Оксациллин и (флу) клоксациллин как выше Рифампицин 20 мг/кг/день в/в или перорально в 3 одинаковых введения	≥6 ≥6 2	I I	B B	6, 8, 135, 136	Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности
Пациенты с аллергией на пенициллин ^б , либо метициллин-чувствительные стафилококки						
Ванкомицин ^б + рифампицин ^а + гентамицин ^г	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения 900-1200 мг в/в или <i>per os</i> в 2-3 одинаковых введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1-2 введения Детские дозы: ^а Указаны выше	≥6 ≥6 2	I I I	B B B	6, 8, 135, 136	Цефалоспорины (цефазолин 6 г/день или цефотаксим 6 г/день в/в в 3 введения) рекомендуются для пациентов с неанафилактической аллергией на пенициллин, при метициллин-чувствительном эндокардите. Начинать рифампицин на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина было предложено рядом экспертов Гентамицин может быть назначен однократно в день для снижения нефротоксичности

Примечание: ^а — функция почек, сывороточная концентрация ко-тримоксазола должна мониторироваться еженедельно (дважды в неделю при почечной недостаточности), ^б — сывороточная концентрация ванкомицина на минимуме (C_{min}) должна быть ≥20 мг/л. Отношение площади под кривой к минимальной ингибирующей концентрации AUC/МИК >400 рекомендуется для инфекций MRSA, ^в — контролировать креатинин плазмы хотя бы раз в неделю. Некоторые эксперты рекомендуют добавлять клоксациллин (2 г/4 ч в/в) или фосфомицин (2 г/6 ч в/в) к даптомицину в целях повысить активность и избежать развития резистентности к даптомицину, ^д — даптомицин и фосфомицин недоступны в некоторых европейских странах, ^е — рифампицин, как кажется, играет особую роль при инфекции протезов, так как помогает уничтожать бактерий, прикреплённых к чужеродному материалу [157]. Использование рифампицина изолированно ассоциировано с высокой частотой резистентности, и не рекомендуется. Рифампицин повышает печёночный метаболизм варфарина и других препаратов, ^г — функция почек и сывороточная концентрация гентамицина должны мониторироваться раз в неделю (дважды в неделю при почечной недостаточности), ^з — детские дозы не должны превышать взрослые, ^h — десенсиитизацию к пенициллину можно попробовать у стабильных больных, ^и — класс рекомендации, ^к — уровень доказательности, ^л — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ** — нет клинического преимущества от добавления рифампицина или гентамицина.

Сокращения: MSSA — метициллин-чувствительный *S. aureus*, MRSA — метициллин-резистентный *S. aureus*.

7.7. Метициллин-устойчивые и ванкомицин-устойчивые стафилококки

Метициллин-устойчивый *S. aureus* (MRSA) продуцирует низкоаффинный связывающийся протеин 2а (PBP2а), который влечёт перекрёстную устойчивость к большинству бета-лактамов. MRSA обычно устойчивы к множеству антибиотиков, оставляя возможность применять только ванкомицин и даптомицин для лечения тяжёлых инфекций. Тем не менее, по всему миру появились ванкомицин-интермедиатные *S. aureus* (МИК 4-8 мг/л) и гетерованкомицин-интермедиатные *S. aureus* (МИК ≤2 мг/л, но с субпопуляциями с растущей концентрацией), что влечёт неудачи в лечении [165, 166]. Более того, некоторые высокорезистентные к ван-

комицину штаммы *S. aureus* недавно были выделены у пациентов по всему миру. Это говорит о необходимости поиска новых путей лечения. Кроме того, систематические обзоры и мета-анализы исследований, опубликованных с 1996 по 2011 годы, у пациентов с бактериемией MRSA и применением ванкомицина к чувствительным штаммам (МИК ≤2 мг/л) [167] показали, что более высокая МИК ванкомицина (1,5 мг/л и выше) была ассоциирована с повышенной смертностью. Даптомицин — это липопептидный антибиотик, одобренный для инфекции и бактериемии *S. aureus* и правостороннего ИЭ [168]. Когортные исследования ИЭ с *S. aureus* и КоНС [132, 168-170] показали, что даптомицин как минимум так же эффективен, как ванкомицин, а в двух

Таблица 18

Антибактериальное лечение ИЭ, вызванного энтерококками

Антибиотик	Дозы и путь введения	Длительность (неделя)	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ⁱ	Комментарии
Штаммы, чувствительные к бета-лактамам и гентамицину (по резистентным изолятам, см. сноски^{a,b,c})						
Амоксициллин*	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	4-6	I	B	6, 8, 129, 135, 136, 186	6-нед. терапия рекомендуется пациентам с симптомами дольше 3 мес. или ЭПК
+ гентамицин ^d	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	2-6**	I	B		
Детские дозы:^e Ампициллин 300 мг/кг/день в/в в 4-6 равных введения Гентамицин 3 мг/кг/день в/в или в/м в 3 равных введения						
Ампициллин + цефтриаксон	200 мг/кг/день в/в в 4-6 введений	6	I	B	183-185	Эта комбинация активна против <i>E. faecalis</i> с или без ВУАУ, являясь комбинацией выбора при инфекции ВУАУ <i>E. faecalis</i> Эта комбинация не активна против <i>E. faecium</i>
	4 г/день в/в или в/м в 2 введения	6	I	B		
Детские дозы:^e Амоксициллин, как выше Цефтриаксон 100 мг/кг/12 ч в/в или в/м						
Ванкомицин ^f + гентамицин ^d	30 мг/кг/день в/в в 2 введения	6	I	C		
	3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	6	I	C		
Детские дозы:^e Ванкомицин 40 мг/кг/день в/в в 2-3 равных введения. Гентамицин, как выше						

Примечание: ^a — высокая устойчивость к гентамицину (МИК >500 мг/л): если чувствительны к стрептомицину, заменить гентамицин стрептомицином 15 мг/кг/день в два равных введения, ^b — резистентность к бета-лактамам: (1) если ввиду продукции бета-лактамазы, заменить ампициллин на ампициллин-сульбактам или амоксициллин на амоксициллин-клавуланат; (2) если ввиду продукции белка, связывающего пенициллин, использовать терапию на основе ванкомицина, ^c — мультирезистентность к аминогликозидам, бета-лактамам и ванкомицину: предполагаемые альтернативы — (1) даптомицин 10 мг/кг/день плюс ампициллин 200 мг/кг/день в/в четыре-шесть введений; (2) линезолид 2х600 мг/день в/в или перорально в течение 8 и более недель (IIa, C) (отслеживать гематотоксичность); (3) хинупристин-далфопристин 3х7,5 мг/кг/день в течение 8 и более недель. Хинупристин-далфопристин не активен против *E. faecalis*; (4) для других комбинаций (даптомицин плюс эртапенем или цефатролин), проконсультироваться с инфекционистом, ^d — контролировать сывороточную концентрацию аминогликозидов и функцию почек, как указано в табл. 16, ^e — детские дозировки не должны превосходить взрослые, ^f — контролировать сывороточную концентрацию ванкомицина, как показано в таблице 16, ^g — класс рекомендации, ^h — уровень доказательности, ⁱ — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВУАУ — высокий уровень аминогликозидной устойчивости, ЭПК — эндокардит протеза клапана, МИК — минимальная ингибирующая концентрация.

когортных исследованиях из четырёх бактериемии MRSA с высокими МИК ванкомицина (более 1 мг/л) [171, 172], даптомицин был связан с более благоприятными исходами (включая выживаемость) в сравнении с ванкомицином. Важно, что даптомицин нужно применять в достаточных дозах и комбинировать с другими антибиотиками, чтобы избежать развития резистентности у пациентов с ИЭ [168, 173]. С такой точки зрения, даптомицин следует применять в высоких дозах (10 мг/кг и более), а большинство экспертов рекомендуют комбинировать его с бета-лактамами [133] или фосфомицином [134] (бета-лактамы (и, видимо, фосфомицин) повышают связывание даптомицина с мембранами, так как уменьшают положительный заряд поверхности) для ЭНК и с гентамицином и рифампицином для ЭПК [168, 163, 174].

Другие альтернативы включают фосфомицин с имипенемом [175], новые бета-лактамы с относительно высокой аффинностью RBP2a, как цефатролин [176], хинупристин-далфопристин с или без бета-лактамов [177, 178], бета-лактамы плюс оксазолидиноны (линезолид) [179], бета-лактамы плюс ванкомицин [180] и высокие дозы триметоприма/сульфаметоксазола и клиндамицина [160]. Такие случаи следует вести совместно со специалистом по инфекционным болезням.

7.8. *Enterococcus* spp.

Энтерококковый ИЭ обычно вызывается *Enterococcus faecalis* (90% случаев) и, реже, *Enterococcus faecium* (5% случаев) или другими видами [181]. Они создают две большие проблемы. Во-первых, энтерококки высокорезистентны к антибиотик-индуциро-

ванному уничтожению, и эрадикация требует длительного назначения (до 6 недель) синергичных бактерицидных комбинаций двух ингибиторов синтеза клеточной стенки (ампициллин плюс цефтриаксон, которые синергично тормозят комплементарные РВР) или один ингибитор клеточной стенки с аминокликозидами (табл. 18). Во-вторых, они могут быть резистентны к множеству препаратов, включая аминогликозиды (высокий уровень аминокликозидной устойчивости (ВУАУ)), бета-лактамы (через РВР5 модификацию и иногда через бета-лактамазы) и ванкомицин [182].

Полностью чувствительные к пенициллину штаммы (МИК пенициллина ≤ 8 мг/л) лечатся при помощи пенициллина G или ампициллина (или амоксициллина) в комбинации с гентамицином. Ампициллин (или амоксициллин) может быть предпочтителен, так как МИК в два-четыре раза ниже. Устойчивость к гентамицину часто бывает и у *E. faecalis*, и у *E. faecium* [182]. МИК аминокликозидов выше 500 мг/л (ВУАУ) ассоциирована с потерей бактерицидной синергии ингибиторами клеточной стенки, и аминокликозиды не должны использоваться в подобных ситуациях. Стрептомицин может оставаться активен в таких случаях и является полезной альтернативой.

За последние годы произошло два важных улучшения. Первое связано с демонстрацией (в ряде когортных исследований *E. faecalis*, включающих сотни случаев) того, что ампициллин + цефтриаксон так же эффективен, как ампициллин + гентамицин для не-ВУАУ *E. faecalis* ИЭ. Он также безопаснее, не проявляет нефротоксичности [183–185]. В дополнение, это комбинация выбора для лечения ВУАУ *E. faecalis* ИЭ. Второе — полная дневная доза гентамицина может быть введена однократно в день вместо двух-трех дозирования (что было рекомендовано до последнего времени), и длительность лечения не-ВУАУ *E. faecalis* ИЭ может быть безопасно снижена с 4–6 нед. до 2 нед., уменьшая уровни нефротоксичности до очень низких значений [129, 186, 187].

Резистентность к бета-лактамам и ванкомицину обычно обнаруживается для *E. faecium*. Так как двойная резистентность довольно редка, бета-лактамы могут использоваться против ванкомицин-устойчивых штаммов и наоборот. Разные результаты были получены с хинупристином-далфопристином (не активен против *E. faecalis*), линезолидом, даптомицином (в комбинации с ампициллином, эртапеномом и цефатролином) и тигециклином. Эти ситуации требуют привлечения инфекциониста.

7.9. Грамотрицательные бактерии

7.9.1. НАСЕК-связанные виды

НАСЕК-грамотрицательные бактерии — трудноуловимые микроорганизмы, и лабораторная диагно-

стика должна проводиться с учётом возможности такой инфекции, так как могут потребоваться специальные методы исследования (см. Раздел 5). Поскольку они растут медленно, интерпретировать стандартные тесты МИК может быть затруднительно. Некоторые НАСЕК-бактерии продуцируют бета-лактамазы, и ампициллин потому не является препаратом первого выбора. Напротив, они чувствительны к цефтриаксону, другим цефалоспорином третьего поколения и хинолонам; стандартное лечение — цефтриаксон 2 г/день на 4 нед. при ЭНК и на 6 нед. при ЭПК. Если не продуцируются бета-лактамазы, ампициллин (12 г/день в/в в 4 или 6 введений) плюс гентамицин (3 мг/кг/день в два или три введения) на 4–6 недель является возможным выбором лечения. Ципрофлоксацин (400 мг/8–12 ч в/в или 750 мг/12 ч перорально) менее доказанная альтернатива [188, 189].

7.9.2. Не-НАСЕК виды

Международное Объединение против эндокардита (МОЭ) сообщило о том, что среди 2761 случаев ИЭ было 49 (1,8%) не-НАСЕК грамотрицательных [190]. Рекомендованное лечение — ранняя операция плюс длительная (как минимум, 6 нед.) терапия бактерицидными комбинациями бета-лактамов и аминокликозидов, иногда с добавлением хинолонов или ко-тримоксазола. *In vitro* бактерицидные тесты и мониторингирование сывороточных концентраций антибиотиков в сыворотке может быть полезно. Ввиду их редкости и тяжести, такие состояния должны обсуждаться “Командой эндокардита” или с инфекционистом.

7.10. Эндокардит с отрицательным ростом

Основные причины ЭОР описаны в Разделе 5.4.2 [191, 192]. Способы лечения приведены в таблице 19 [192, 193]. Рекомендуется консультация с инфекционистом из “Команды эндокардита”.

7.11. Грибки

Грибки наиболее часто встречаются при ЭПК и при ИЭ наркоманов с в/в введением, а также при иммунодефицитах [198]. *Candida* и *Aspergillus spp.* преобладают, последний выливается в ЭОР [199, 200]. Смертность очень высока (>50%) и лечение требует комбинировать противогрибковые препараты и замену клапана [135, 198–200]. Противогрибковая терапия для ИЭ *Candida* включает липосомальный амфотерицин В (или другие липидные формы) с или без флуцитозина или эхинокандина в высоких дозах; и для ИЭ, вызванного *Aspergillus*, вориконазол — препарат выбора, и некоторые эксперты рекомендуют добавлять эхинокандин и амфотерицин В [135, 198, 200, 201]. Подавляющее длительное лечение с пероральными азолами (флуконазол против *Candida*

Таблица 19

Антибиотикотерапия ИЭ с отрицательным посевом крови (адаптировано из Brouqui et al. [193])

Патогены	Предлагаемая терапия ^а	Исход лечения
<i>Brucella</i> spp.	Доксициклин (200 мг/сут.) плюс котримоксазол (960 мг/12 ч) плюс рифампицин (300-600/сут.) на 3-6 и более мес. ^б перорально	Успех лечения определяется как титр антител <1:60. Некоторые авторы рекомендуют добавлять в первые 3 недели гентамицин.
<i>C. burnetii</i> (Ку-лихорадка)	Доксициклин (100 мг/сут.) плюс гидроксихлорохин (200-600 мг/сут.) ^с перорально (более 18 мес.)	Успех лечения определяется как титр антител IgG <1:200, а IgA и IgM титров <1:50.
<i>Bartonella</i> spp. ^д	Доксициклин (100 мг/12 ч) перорально на 4 нед. плюс гентамицин (3 мг/сут.) в/в на 2 нед.	Успех лечения ожидается уровне 90% и выше.
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально на 6 и более недель или кларитромицин (500 мг/12 ч) в/в на 2 недели, затем перорально на 4 нед. плюс рифампицин (300-1200 мг/сут.)	Оптимальное лечение неизвестно.
<i>Mycoplasma</i> spp.	Левифлоксацин (500 мг/12 ч) в/в или перорально на 6 и более мес. ^е	Оптимальное лечение неизвестно.
<i>T. whipplei</i> (Болезнь Уиппла) ^г	Доксициклин (200 мг/сут.) плюс гидроксихлорохин (200-600 мг/сут.) ^с перорально на 18 и более мес.	Длительное лечение, оптимальная продолжительность неизвестна.

Примечание: ^а — ввиду нехватки исследований, оптимальная длительность лечения ИЭ при этих патогенах неизвестна. Представленные рекомендации основаны на клинических примерах. Рекомендуется консультация с инфекционистом, ^б — добавление стрептомицина (15 мг/кг/сут. в 2 введения) в первые несколько недель — решается индивидуально, ^с — доксициклин плюс гидроксихлорохин (с мониторингом сыровоточных уровней гидроксихлорохина) значительно лучше доксициклина [194], ^д — некоторые лечебные режимы включали аминопенициллины (ампициллин или амоксициллин, 12 г в сут. в/в) или цефалоспорины (цефтриаксон, 2 г в сут.) в комбинации с аминогликозидами (гентамицином или нетилимицином) [195]. Дозировки — как для стрептококкового и энтерококкового ИЭ (табл. 16 и 18) [196, 197], ^е — Более новые фторхинолоны (левифлоксацин, моксифлоксацин сильнее, чем ципрофлоксацин против внутриклеточных патогенов, таких как *Mycoplasma* spp., *Legionella* spp., *Clamidia* spp., ^г — лечение ИЭ Уиппла остаётся, в основном, эмпирическим. В случае вовлечения центральной нервной системы, сульфадиазин 1,5 г/6 ч перорально должен быть добавлен к доксициклину. Альтернатива: цефтриаксон (2 г/24 ч в/в) на 2-4 недели или пенициллин G (2 миллиона U каждые 4 часа) или стрептомицин (1 г/сут.) в/в на 2-4 недели, затем ко-тримоксазол (800 мг/12 ч). Триметоприм не активен против *T. whipplei*. При очень долгой терапии (более 1 года) сообщается об успехе.

Сокращение: Ig — иммуноглобулин.

и вориконазол *Aspergillus*) рекомендуется, иногда пожизненно [135, 198, 201].

7.12. Эмпирическая терапия

Лечение ИЭ следует начать немедленно. Три образца крови следует забирать через каждые 30 минут до начала антибиотиков [202]. Начальный выбор эмпирического лечения зависит от ряда соображений:

- 1) Получал ли пациент антибиотики ранее.
- 2) Вовлечён ли в процесс нативный клапан или протез (и если так, когда выполнялась операция (ранний или поздний ЭПК)).
- 3) Место инфекции (внебольничная, нозокомиальная или ненозокомиальная связанная с системой здравоохранения) и знание местной эпидемиологической ситуации, особенно, для устойчивых к антибиотикам и специфических естественных культуро-негативных патогенов (табл. 19).

4) Введение клоксациллина/цефазолина связано с меньшей смертностью, чем других бета-лактамов, включая амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам [203] и ванкомицин для эмпирического лечения бактериемии/эндокардита MSSA [159].

Предложенные режимы для эмпирического лечения у острых пациентов представлены в таблице 20. При позднем ЭПК и ЭНК следует применять режимы, включающие средства против стафилококков, стрептококков и энтерококков. Ранний ЭПК или ИЭ, свя-

занный с системой здравоохранения, должны включать метициллин-резистентные стафилококки, энтерококки и, в идеале, не-НАСЕК грамотрицательные патогены. Как только микроб идентифицирован (обычно <48 ч), лечение антибиотиком должно быть адаптировано к паттерну (образцу) его антибактериальной чувствительности.

7.13. Амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками

Амбулаторная парентеральная терапия антибиотиками (АПТА) применяется для консолидации антимикробного лечения, как только критические связанные с инфекцией осложнения под контролем (например, перивальвулярные абсцессы, острая СН, септические эмболы и инсульт) [204-207]. Две разные фазы можно выявить во время антибиотикотерапии: (1) первая критическая фаза (первые две недели), во время которой АПТА применяется ограниченно; и (2) вторая, продолжающая фаза (после 2 недель), когда АПТА может быть уместна. В таблице 21 показаны наиболее важные вопросы, ответы на которые нужны для решения об АПТА при ИЭ [205].

8. Основные осложнения левостороннего клапанного ИЭ и их ведение

Хирургическое лечение нужно примерно половине пациентов с ИЭ ввиду тяжёлых осложнений

Таблица 20

**Предлагаемый режим антибиотиков для начального лечения ИЭ
у острых тяжелобольных пациентов (до выделения патогена)^a**

Антибиотик	Дозировка и путь введения	Класс ^a	Уровень ^b	Комментарий
Внебольничный эндокардит нативного клапана или поздний — протеза (12 и более мес. после операции)				
Ампициллин + (флу)кловксациллин или кловксациллин + гентамицин ^d	12 г/день в/в в 4-6 введений 12 г/день в/в в 4-6 введений 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение	IIa	C	Пациентам с культуroneгативным ИЭ необходима консультация инфекциониста.
Ванкомицин ^d + гентамицин ^d	30-60 мг/кг/день в/в в 2-3 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение			
Ранний эндокардит протеза клапана (менее 12 мес. после операции) или нозокомиальный или не-нозокомиальный связанный с медицинской помощью				
Ванкомицин ^d + гентамицин ^d + рифампицин	30 мг/кг/день в/в в 2 введения 3 мг/кг/день в/в или в/м в 1 введение 900-1200 мг в/в или перорально в 2-3 разных введения	IIb	C	Рифампицин рекомендуется только при ЭПК и должен быть начат на 3-5 дней позже ванкомицина и гентамицина, как показано разными экспертами. При связанном с медицинской помощью эндокардите нативного клапана некоторые эксперты рекомендуют, если в учреждении доля MRSA >5%, комбинацию кловксациллин плюс ванкомицин до определения <i>S. aureus</i> .

Примечание: ^a — если исходно посевы крови отрицательны и нет клинического ответа, рассмотреть возможность культуroneгативного эндокардита (см. Раздел 7.10) и, возможно, хирургию для молекулярной диагностики материала и лечения, а также расширение спектра антибиотиков на культуroneгативные патогены (доксациклин, хинолоны), ^b — класс рекомендации, ^c — уровень доказательности, ^d — мониторинг дозировок гентамицина или ванкомицина, как показано в таблицах 16 и 17.

Сокращение: ЭПК — эндокардит протеза клапана.

[54]. Причины рассмотреть раннее вмешательство в активную фазу (т.е. пока пациент получает антибиотиков) состоят в избегании прогрессирования СН и необратимого повреждения, вызванного тяжёлой инфекцией, а также, чтобы предотвратить системную эмболию [6, 54, 115, 208-210]. С другой стороны, хирургическое лечение во время активной фазы заболевания связано с существенным риском. Хирургия оправдана для пациентов с признаками высокого риска, который делает вряд ли достижимой возможность вылечивания только антибиотиками, и у не имеющих коморбидных состояний и осложнений, которые делают прогноз выздоровления слишком отдалённым. Возраст как таковой не противопоказание к хирургии [211].

Ранняя консультация кардиохирурга рекомендуется в целях определения лучшего терапевтического подхода. Выявление пациентов, которым нужна ранняя хирургия, обычно не просто и является важной целью работы “Кардиокоманды”. Каждый случай должен быть индивидуализирован со всеми связанными факторами повышенного риска на момент диагностики. Зачастую необходимость хирургии определяется комбинацией нескольких факторов высокого риска [211].

В некоторых случаях, хирургия нужна экстренно (в течение 24 ч) или срочно (в течение нескольких дней, <7 дней), независимо от длительности антибактериаль-

Таблица 21

**Критерии, определяющие уместность внебольничной
парентеральной антибиотикотерапии для ИЭ
(адаптировано из Andrews et al. [205])**

Фаза лечения	Рекомендации по применению
Критическая (0-2 неделя)	— Осложнения развиваются в эту фазу — Предпочтительна госпитализация — Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если: оральные стрептококки или <i>S. bovis</i> ^a , нативный клапан ^b , пациент стабилен, нет осложнений
Продолжения (после двух недель)	— Рассмотреть амбулаторную парентеральную терапию, если медицински стабилен — Не рассматривать, если: сердечная недостаточность, беспокоящие находки на эхокардиограмме, неврологические симптомы или нарушение работы почек
Амбулаторная парентеральная антибиотикотерапия	— Обучить сотрудников и пациента — Регулярная оценка после выписки (медсёстры ежедневно, врачи ^c 1-2 раза в нед.) ^d — Предпочитать программу введения под контролем врача, не домашнюю инфузию

Примечание: ^a — для других патогенов проконсультироваться с инфекционистом, ^b — при позднем эндокардите протеза клапана, рекомендуется консультация инфекциониста, ^c — предпочтительна “Команда эндокардита”, ^d — врач общей практики может посещать пациента раз в нед., если нужно.

ного лечения. В других случаях, хирургию можно отложить, чтобы дать 1-2 нед. для антибактериального лечения и детальной клинической и ЭхоКГ оценки перед операцией [63, 115]. Три главных показания для ранней

Таблица 22

Показания и время хирургии при левостороннем ИЭ (ЭНК и ЭПК)

Показания к хирургии	Время ^a	Класс ^b	Уровень ^c	Ссылки ^d
1. Сердечная недостаточность				
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией или фистулой, ведущим к рефрактерному отёку лёгких или кардиогенному шоку	Экстренно	I	B	111, 115, 213, 216
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой острой регургитацией, обструкцией, вызывающий симптомы сердечной недостаточности или эхокардиографические признаки плохой гемодинамики	Неотложно	I	B	37, 115, 209, 216, 220, 221
2. Неконтролируемая инфекция				
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация)	Неотложно	I	B	37, 209, 216
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными организмами	Неотложно/отложить	I	C	
Персистирующие положительные посевы крови, несмотря на адекватную антибиотикотерапию и контроль фокусов септических метастазов	Неотложно	IIa	B	123
ЭПК, вызванный стафилококками или не-HACEK грамотрицательными бактериями	Неотложно/отложить	IIa	C	
3. Предотвращение эмболии				
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с персистирующими вегетациями >10 мм после хотя бы одного эпизода эмболии, несмотря на адекватную антибиотикотерапию	Неотложно	I	B	9, 58, 72, 113, 222
Аортальный или митральный ЭНК с вегетациями >10 мм, ассоциированными с тяжёлым стенозом или регургитацией, и низким операционным риском	Неотложно	IIa	B	9
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными очень большими вегетациями (>30 мм)	Неотложно	IIa	B	113
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с изолированными большими вегетациями (>15 мм) и отсутствием других показаний к хирургии ^e	Неотложно	IIb	C	

Примечание: ^a — экстренная хирургия — в течение 24 часов, неотложная — в течение нескольких дней, отложить — как минимум через 1-2 недели антибиотикотерапии, ^b — класс рекомендации, ^c — уровень доказательности, ^d — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: HACEK — *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus aphrophilus*, *Haemophilus paraphrophilus*, *Haemophilus influenzae*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae*, *Kingella denitrificans*, ЭНК — эндокардит нативного клапана, ЭПК — эндокардит протеза клапана.

хирургии — СН, неконтролируемая инфекция, предотвращение эмболий [212-216] (табл. 22).

8.1. Сердечная недостаточность

8.1.1. СН при ИЭ

СН — наиболее частое осложнение ИЭ и представляет собой наиболее частое показание к хирургическому вмешательству [54]. СН наблюдается в 42-60% случаев ЭНК и в основном развивается при поражении аортального, нежели митрального клапана [111, 208, 212]. СН обычно вызвана новой или ухудшением текущей тяжёлой аортальной или митральной регургитацией; в редких случаях к СН ведут также внутрисердечная фистула [213] или ещё реже, обструкция клапана.

Регургитация при ИЭ нативного клапана может развиваться как результат разрыва митральной хорды, отрыва створки (флотирующая створка), перфорации створки или нарушения вегетациями смыкаемости створок. Особенная ситуация — инфекция передней митральной створки вторичная по отношению к ИЭ аортального клапана ввиду обратного тока [214]. Формирование аневризмы на стороне предсердия митральной створки может позднее привести к перфорации митрального клапана [215].

Клинические проявления СН включают одышку, отёк лёгких и кардиогенный шок [111, 120]. В крупных когортных проспективных исследованиях Международного общества эндокардита показано, что доля больных с СН III и IV класса по NYHA составляет 66% [216]. В дополнение к клиническим признакам, ТЭхоКГ имеет критическую значимость для исходной оценки и для наблюдения [64]. Перфорация клапана, вторичные митральные поражения и аневризмы лучше всего обнаруживаются при ЧПЭхоКГ [64, 65, 214]. ЭхоКГ также полезна для оценки гемодинамических последствий дисфункции клапанов, измерения давления в лёгочной артерии, выявления выпота в перикард и оценки и мониторинга систолической функции левого желудочка и давления наполнения справа и слева [64]. Натрий-уретический пептид В-типа имеет потенциальную полезность для диагностики и мониторинга тяжести СН при ИЭ [217]. Как повышенный уровень тропонинов, так и В-натрий-уретического пептида, связаны с неблагоприятными исходами ИЭ [218, 219]. Умеренная и тяжёлая СН — наиболее важный предиктор внутрибольничной, 6-месячной и годовой смертности [52, 109, 111, 117, 208].

8.1.2. Показания и время хирургического вмешательства при СН

Определять, показана ли хирургия больному, следует “Команде эндокардита” [118]. Наличие СН говорит за хирургию у большинства больных с ИЭ и является главным показанием для экстренной хирургии [115, 124]. Хирургия показана больным с СН, вызванной тяжёлой аортальной или митральной регургитацией, внутрисердечной фистулой или обструкцией клапана вегетациями. Хирургия также показана больным с тяжёлой острой аортальной или митральной регургитацией без клинических признаков СН, но с ЭхоКГ-признаками повышенного конечно-диастолического давления в левом желудочке (например, преждевременное закрытие митрального клапана), высоким давлением в левом предсердии или умеренной и тяжёлой лёгочной гипертензией. Эти правила применимы и к ЭНК, и к ЭПК [37, 220, 221].

Хирургия должна быть выполнена на экстренной основе, независимо от статуса инфекции, когда у больного сохраняется отёк лёгких или кардиогенный шок, несмотря на терапию [63]. Хирургия должна быть выполнена на неотложной основе, когда СН менее тяжела. Неотложная хирургия также выполняется пациентам с тяжёлой аортальной или митральной недостаточностью с большими вегетациями, даже без СН [9].

У пациентов с хорошо переносимой (класс I или II по NYHA) тяжёлой клапанной регургитацией и отсутствием других причин для хирургии, медикаментозное ведение с антибиотиками под строгим клиническим и ЭхоКГ контролем — хороший выбор, хотя раннее вмешательство может быть вариантом для некоторых пациентов с низким риском по хирургии. Элективное вмешательство следует рассматривать в зависимости от толерантности поражения клапана и в соответствии с рекомендациями ESC по ведению больных с заболеваниями клапанов [55].

В целом, СН — наиболее частое и одно из самых тяжёлых осложнений ИЭ. Если нет тяжёлой коморбидности, наличие СН — это показание для ранней хирургии и для ЭНК, и для ЭПК, даже в случае кардиогенного шока.

8.2. Неконтролируемая инфекция

Неконтролируемая инфекция — одно из самых тяжёлых осложнений ИЭ и второе по частоте показание к хирургии [54]. Неконтролируемой инфекцией считается, когда есть персистирующая инфекция и когда есть признаки местно неконтролируемой инфекции. Обычно к такому течению ведёт инфицирование устойчивыми и высоковирулентными микроорганизмами.

8.2.1. Персистирующая инфекция

Определение персистирующей инфекции противоречиво и включает в себя лихорадку и положитель-

ные посевы крови спустя 7–10 дней лечения антибиотиками. Сохраняющийся жар — частая проблема при лечении ИЭ. Обычно температура нормализуется в течение 7–10 дней на фоне специальной антибактериальной терапии. Сохранение жара может быть связано с рядом факторов, включая неадекватность антибиотикотерапии, устойчивость микроорганизмов, инфекцию сосудистых катетеров, неконтролируемую местную инфекцию и нежелательные реакции на антибиотики [3]. Ведение персистирующей лихорадки включает замену в/в систем, повторные лабораторные измерения, посевы крови, ЭхоКГ и поиск внутри- и внесердечного очага инфекции.

8.2.2. Перивальвулярное распространение ИЭ

Перивальвулярное распространение ИЭ — наиболее частая причина неконтролируемости инфекции. Оно связано с плохим прогнозом и высокой вероятностью хирургического вмешательства. Перивальвулярные осложнения включают абсцедирование, псевдоаневризмы и фистулы (табл. 11) [223, 224].

Перивальвулярные абсцессы наиболее часто возникают при ИЭ аортального клапана (10–40% ЭНК) [3, 225–227] и часты при ЭПК (56–100%) [3, 6]. При митральном ИЭ перивальвулярные абсцессы расположены сзади или сбоку [228]. При аортальном ИЭ перивальвулярное расширение находится обычно в области митрально-аортальной межклапанной соединительной ткани [229]. Серия ЭхоКГ-исследований показала, что формирование абсцессов — процесс динамический, начинающийся с утолщения стенки корня аорты и распространяющийся с формированием фистулы [229]. В одном исследовании наиболее частым фактором риска перивальвулярных осложнений были протез клапана, аортальное расположение и инфекция КоНС [230].

Псевдоаневризмы и фистулы — тяжёлые осложнения ИЭ и часто связаны с очень серьёзным клапанным и околоклапанным повреждением [213, 231–233]. Частота развития фистул показана на уровне 1,6%, из них в 46% случаев причиной является *S. aureus* [233].

Несмотря на высокую частоту хирургии в этой популяции (87%), внутрибольничная смертность остаётся высокой (41%) [213, 233, 234]. Другие связанные с распространением инфекции осложнения не так часты и включают дефект межжелудочковой перегородки, полную АВ-блокаду или острый коронарный синдром [223, 224, 234].

Перивальвулярное расширение должно быть заподозрено в случаях сохраняющегося необъяснимого жара или вновь развившейся АВ-блокады. Потому электрокардиограмма должна выполняться довольно часто во время лечения, особенно, при аортальном ИЭ. Чреспищеводная ЭхоКГ, МСКТ и ПЭТ/КТ [103] особенно полезны для диагностики перивальвуляр-

ных осложнений, тогда как чувствительность ТЭхоКГ менее 50% [225-228] (см. Раздел 5). Действительно, перивальвулярное расширение зачастую обнаруживается при систематической ЧПЭхоКГ, в частности, при митральной локализации, когда имеется также анулярная кальцификация [101].

8.2.3. Показания и время хирургического вмешательства при неконтролируемой инфекции при ИЭ

Результаты хирургии, когда её причина — неконтролируемая инфекция, гораздо хуже, чем при оперировании по другим причинам [124, 235].

8.2.3.1. Персистирующая инфекция

В некоторых случаях ИЭ, одни антибиотики недостаточны для уничтожения инфекции. Хирургия показана, когда жар и положительный рост культур крови сохраняются несколько дней (7-10 дней), несмотря на адекватный антибактериальный режим и когда внесердечные абсцессы (селезёночный, позвонковый, мозговой или почечный) или другие причины жара исключены. Однако, лучшее время для оперирования в такой ситуации непонятно. Недавно было показано, что сохранение роста культур крови через 48-72 ч после начала антибиотиков является независимым фактором риска внутрибольничной смертности [123]. Эти результаты предполагают, что хирургия должна рассматриваться как вариант при сохранении роста флоры после 3 дней антибиотикотерапии, после исключения других причин (адаптированный антибактериальный режим).

8.2.3.2. Признаки локально неконтролируемой инфекции

Признаки местной неконтролируемой инфекции включают рост вегетаций, формирование абсцесса, псевдоаневризмы и возникновение фистул [213, 236, 237]. Сохранение жара также обычно, и потому операция рекомендуется как можно скорее. Редко, когда нет других причин оперировать, а жар легко контролируется антибиотиками, небольшие абсцессы и псевдоаневризмы могут быть лечены консервативно под пристальным клиническим и ЭхоКГ контролем.

8.2.3.3. Инфекция микроорганизмами, чей терапевтический контроль маловероятен

Хирургия показана при грибковом ИЭ [238, 239], в случаях мультирезистентных организмов (например, MRSA или ванкомицин-устойчивые энтерококки) или редких инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями. Хирургию следует также рассматривать при ЭПК, вызванном стафилококками и не-НАСЕК грамотрицательными бактериями. При ЭНК, вызванном *S. aureus*, хирургия показана, если не достигнут положительный первичный ответ на антибиотик [161, 240, 241] (табл. 22). Наконец,

хирургию следует рассматривать при ЭПК, вызванном *S. aureus*.

В целом, неконтролируемая инфекция наиболее часто обусловлена перивальвулярным расширением процесса и “трудными” микроорганизмами. Если только нет тяжёлой сопутствующей патологии, наличие локально неконтролируемой инфекции — это показание для ранней хирургии при ИЭ.

8.3. Предотвращение системной эмболии

8.3.1. Эмболические события при ИЭ

Эмболические события — частое и угрожающее жизни осложнение ИЭ, связанное с миграцией вегетаций. Чаще всего, при левостороннем ИЭ поражаются головной мозг и селезёнка, тогда как при нативном правостороннем и связанном с внедрёнными инородными телами заболевании развивается эмболия лёгких. Инсульт — тяжёлое осложнение и связан с повышенной заболеваемостью и смертностью [105]. Наоборот, эмболические события могут быть абсолютно бессимптомны у 20-50% пациентов с ИЭ, особенно при возникновении в системном кровотоке. Они могут быть диагностированы неинвазивными методами визуализации [83, 85, 242]. Так, может быть полезна систематическая КТ живота и головного мозга, но следует с осторожностью использовать контрастные вещества при поражении почек и нестабильной гемодинамике, ввиду риска ухудшения функции почек при применении нефротоксичных антибиотиков.

В целом, риск эмболии очень высок при ИЭ, с развитием эмболий у 20-50% пациентов [72, 242-249]. Однако, риск новых событий (после начала антибиотикотерапии) лишь 6-21% [72, 115, 243]. Исследование группы МОЭ [250] показало, что частота инсультов у пациентов, получающих адекватную антимикробную терапию, была 4,8/1000 пациенто-дней в первую неделю терапии, падая до 1,7/1000 пациенто-дней во вторую неделю, и ещё более — дальше.

8.3.2. Прогнозирование риска эмболий

ЭхоКГ играет ключевую роль в прогнозировании эмболических событий [72, 115, 246-252], хотя прогнозирование остаётся сложным у конкретного пациента. С повышением риска эмболии связано несколько факторов, включая размер и подвижность вегетаций [72, 242, 246-253], локализацию на митральном клапане [72, 246-249], увеличение или снижение размеров вегетаций на фоне антибиотикотерапии [72, 253], определённые микроорганизмы (*S. aureus* [72], *S. bovis* [254], *Candida spp.*), прежние эмболии [72], многоклапанный ИЭ [246] и биомаркеры [255]. Среди них, размер и подвижность вегетаций — наиболее важный независимый фактор прогноза эмболического события [253]. Пациенты с вегетациями >10 мм

длиной имеют наиболее высокий риск эмболии [58, 253], и этот риск особенно высок при больших (>15 мм) и подвижных вегетациях, особенно, при стафилококковом ИЭ митрального клапана [219]. Недавнее исследование [113] показало, что риск неврологических осложнений был особенно высоким у больных с очень большими (>30 мм длиной) вегетациями.

Ряд факторов нужно учитывать при оценке эмболического риска. В недавнем исследовании 847 больных с ИЭ, шестимесячная встречаемость новых эмболий была 8,5% [222]. Шесть факторов (возраст, диабет, мерцательная аритмия, прошлая эмболия, длина вегетации и инфекция *S. aureus*) ассоциировались с повышенным риском эмболии и используются для “калькулятора риска” [222].

Какие бы факторы риска ни были у конкретного больного, нужно ещё раз подчеркнуть, что наиболее высок риск эмболии в течение первых дней после начала антибиотикотерапии, затем он быстро снижается, особенно, после двух недель [58, 72, 242, 250], хотя некоторый риск остаётся всё равно, особенно, для очень больших вегетаций [113]. По этой причине, польза от хирургии с целью предотвращения эмболии наиболее высока в течение первых 2 нед. антибиотикотерапии, на пике риска эмболии.

8.3.3. Показания и время хирургического вмешательства для предотвращения эмболии при ИЭ

Избежать эмболического события сложно, так как они чаще всего происходят ещё до госпитализации [222]. Лучший способ снизить риск эмболии — быстрое назначение подходящей антибактериальной терапии [38]. Хотя многообещающее [256, 257], добавление антитромбоцитарной терапии не снижало риска эмболии в единственном опубликованном рандомизированном исследовании [258].

Точная роль ранней хирургии в предотвращении эмболических событий остаётся непонятной. По данным Европейского регистра, размер вегетации был одной из причин вмешательства у 54% пациентов с ЭНК и у 25% с ЭПК [54], но редко был единственной причиной. Ценность ранней хирургии при единственной большой вегетации остаётся непонятной. Недавнее рандомизированное исследование показало, что ранняя хирургия у пациентов с большими вегетациями существенно снижала риск смерти и эмболических осложнений в сравнении с консервативной терапией [9]. Однако, исследованные пациенты были низкого риска и спустя 6 мес. не было значимых различий в смертности от всех причин в группах хирургии и консервативной терапии.

Наконец, решение оперировать рано для предотвращения эмболии должно учитывать наличие уже случившихся эмболий, а также других осложнений ИЭ, размер и подвижность вегетации, возможность

консервативной хирургии и длительность терапии антибиотиками [115]. Суммарная польза от хирургии должна быть взвешена против риска операции и должен учитываться клинический статус и сопутствующая патология пациента.

Основные показания и время хирургии для предотвращения эмболий представлены в таблице 22. Хирургия показана пациентам с персистирующими вегетациями размером более 10 мм после хотя бы одного клинически проявившегося события эмболии или бессимптомного, несмотря на адекватную антибактериальную терапию [58]. Хирургию можно рассматривать при большой (более 15 мм) изолированной вегетации на аортальном или митральном клапане, хотя это решение даётся труднее и должно быть очень аккуратно индивидуализировано в соответствии с вероятностью консервативной хирургии [58].

Вмешательство, предпринятое для предотвращения эмболии, должно быть выполнено очень рано, в течение первых дней после начала антибиотикотерапии (неотложная хирургия), так как риск эмболии наиболее высок в это время [58, 72].

В целом, эмболии случаются очень часто при ИЭ, осложняя 20-50% случаев ИЭ, но снижаясь до 6-21% после начала антибактериальной терапии. Риск эмболии наиболее высок в первые 2 нед. антибиотикотерапии и явно связан с размером и подвижностью вегетации, хотя есть и другие факторы риска. Решение оперировать рано для предотвращения эмболии всегда трудно и специфично для каждого пациента. Предопределяющими факторами являются размер и подвижность вегетации, прежние эмболии, тип микроорганизма и длительность антибиотикотерапии.

9. Другие осложнения ИЭ

9.1. Неврологические осложнения

Клинически выраженные неврологические осложнения развиваются у 15-30% пациентов с ИЭ и в основном связаны с эмболией вегетациями [110, 113, 259]. Неврологическая клиника появляется, в основном, до или во время установления диагноза ИЭ, однако позже могут развиваться новые события. Клиническая картина разнообразна и может включать множество симптомов и признаков у одного и того же пациента, однако доминируют очаговые симптомы, и обычно диагностируется ишемический инсульт. Транзиторная ишемическая атака, внутримозговые или субарахноидальные кровоизлияния, абсцессы мозга, менингит и токсическая энцефалопатия также встречаются, и есть жёсткие основания считать, что ещё у 35-60% пациентов с ИЭ есть клинически не выраженные мозговые эмболии [83, 85, 90]. *S. aureus* чаще ассоциирован с неврологическими осложнениями, чем другие бактерии. С тенденцией к эмболии коррелируют длина и подвижность вегетации [88, 242]. Неврологические осложнения повы-

Таблица 23
Ведение неврологических осложнений ИЭ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
После бессимптомной эмболии или транзиторной ишемической атаки кардиохирургия, если показана, рекомендуется без промедления	I	B	105, 263
Нейрохирургия или эндоваскулярное лечение рекомендуется для очень больших, увеличивающихся или рвущихся внутричерепных инфекционных аневризм	I	C	
После внутричерепного кровоизлияния хирургия обычно должна быть отложена на 1 мес. и более	IIa	B	264-266
После инсульта хирургия, показанная при сердечной недостаточности, неконтролируемой инфекции, абсцессе или сохраняющемся эмболическом риске, должна быть рассмотрена без промедления, как только проходит кома, а кровоизлияние в мозг было исключено на КТ или МРТ	IIa	B	9, 263
Внутричерепные инфекционные аневризмы нужно искать у пациентов с неврологической симптоматикой при эндокардите. КТ- или МР-ангиография должна быть рассмотрена. Если неинвазивные методы отрицательны, а подозрение на внутричерепную аневризму сохраняется, обычная ангиография должна быть рассмотрена	IIa	B	267, 268

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

шают смертность, как и вызывают остаточные явления, особенно, в случае инсульта [113, 259]. Быстрая диагностика и начало антибиотикотерапии имеют большую важность для предотвращения первого рецидива неврологического осложнения [250]. Ранняя хирургия у пациентов высокого риска — второй главный фактор предотвращения эмболий, тогда как антитромботические средства не показали большого значения (см. Раздел 12.7).

Успешное лечение ИЭ требует комбинирования медикаментозного и хирургического подхода у большой доли пациентов. После неврологического события показания к операции обычно остаются и даже усиливаются, но должны быть уравновешены операционным риском и послеоперационным прогнозом. Рандомизированные исследования невозможны, а когортные исследования страдают от ошибок, которые могут быть компенсированы только статистическими методами [115, 260-262]. Однако, риск послеоперационных неврологических осложнений низок после “тихой” мозговой эмболии или транзиторной ишемической атаки, и хирургия рекомендуется без промедления, если остаётся какое-то пока-



Рис. 4. Терапевтические стратегии для пациентов с ИЭ и неврологическими осложнениями.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография.

зание [105]. После ишемического инсульта кардиохирургия не противопоказана, если неврологический прогноз не оценивается как плохой [263]. Данные о том, какое время оптимально для хирургии от момента инсульта, противоречивы, но свежие данные говорят в пользу ранней хирургии [9, 115]. Если мозговое кровоизлияние было исключено КТ, а неврологическое повреждение не критическое (т.е., кома), хирургия, показанная для СН, неконтролируемой инфекции, абсцесса и персистирующего высокого эмболического риска, не должна задерживаться, и может быть выполнена с низким неврологическим риском (3-6%) и хорошей вероятностью полного неврологического восстановления [105, 263]. Напротив, в случаях с внутричерепными кровоизлияниями, неврологический прогноз хуже и хирургию лучше отложить хотя бы на 1 месяц [264, 265]. Правда, в одном недавнем исследовании был показан относительно низкий риск неврологических нарушений при ИЭ у пациентов, которым хирургия проводилась в течение 2 нед. после внутричерепного кровоизлияния [266]. Рабочая группа потому решила установить уровень доказательности как IIa. Если неотложная кардиохирургия нужна, обязательно плотно сотрудничать с нейрохирургической командой и с “Командой эндокардита”. В таблице 23 и на рисунке 4 показано рекомендуемое ведение неврологических осложнений ИЭ.

Визуализация головного мозга обязательна при любом подозрении на неврологическое осложнение ИЭ. Сканирование КТ, с или без контраста, выполняется чаще всего. Более высокая чувствительность МРТ, с или без усиления гадолинием, позволяет

лучше выявлять и анализировать очаги в головном мозгу у пациентов с неврологической симптоматикой, и может повлиять на время хирургии [89] (см. Раздел 5). У пациентов без неврологических симптомов, МРТ мозга обычно выявляет очаги, которые могут повлиять на стратегию терапии; в частности, показания и время хирургии [85, 90]. МРТ мозга часто выявляет микрокровоизлияния (круговые T2* гипоинтенсивности с диаметром до 10 мм) у пациентов с ИЭ. Недостаток связи с кровоизлияниями в паренхиму и отсутствие послеоперационных неврологических осложнений у пациентов с микрокровоизлияниями предполагают, что их не следует считать активным кровотечением и не следует из-за них откладывать хирургию, если она показана [89, 90].

В целом, симптоматические неврологические события развиваются у 15-30% всех пациентов с ИЭ, и есть также “тихие” события. Инсульт (ишемический и геморрагический) связан с повышенной смертностью. Быстрая диагностика и начало адекватной антибиотикотерапии являются наиболее важными для предотвращения первого или повторного неврологического осложнения. После первого неврологического события, кардиохирургия, в общем не противопоказана, за исключением тяжёлого повреждения головного мозга или внутричерепного кровоизлияния.

9.2. Инфекционные аневризмы

Инфекционные (микотические) аневризмы — результат септической артериальной эмболии внутрипросветно или в *vasa vasorum* с последующим распространением инфекции. Инфекционные аневризмы обычно тонкие и легко повреждаются, потому имея тенденцию к разрыву и кровотечению. Не существует установленных предикторов кровотечения и, в отличие от неинфекционных аневризм, размер не представляется адекватным предиктором возможного разрыва [268, 269].

Внутричерепная локализация наиболее часта, и наблюдаемая встречаемость 2-4% — это, вероятно, недооценка, так как некоторые инфекционные аневризмы клинически бессимптомны [267, 270]. Раннее выявление и лечение инфекционных аневризм чрезвычайно важно, учитывая высокую заболеваемость и смертность ввиду разрывов. Клиническая картина очень разнится (это, например, очаговый неврологический дефицит, головная боль, спутанность сознания, судороги), потому визуализация должна выполняться систематически для выявления внутричерепных инфекционных аневризм во всех случаях ИЭ с неврологическими симптомами [268].

Мозговая КТ или МРТ являются адекватными методами диагностики инфекционных аневризм с хорошей чувствительностью и специфичностью [271]. Однако, обычная ангиография остаётся золотым стандартом и должна выполняться, когда отри-

цательны результаты других неинвазивных техник, а подозрение остаётся [267].

Ввиду нехватки рандомизированных исследований, нет общепринятого стандарта ведения инфекционных аневризм. Потому стратегия лечения Команды эндокардита должна быть привязана к конкретному пациенту. Некоторые инфекционные аневризмы могут разрешиться на фоне антибиотиков, тогда как другие требуют хирургических и эндоваскулярных вмешательств, в зависимости от видимости разрыва и сосудистого артериального бассейна, как и клинического статуса пациента [268, 269].

Относительно внутричерепных инфекционных аневризм, рвущиеся аневризмы нужно лечить немедленно хирургически или эндоваскулярно. Не рвущиеся нужно наблюдать методами визуализации на фоне антибиотикотерапии. Если размер аневризмы уменьшается или она полностью разрешается, вмешательство становится ненужным. Однако, если размер аневризмы увеличивается или остаётся неизменным, вероятно, пациенту потребуется вмешательство. С другой стороны, если инфекционная аневризма большая и симптомная, нейрохирургия или эндоваскулярное лечение рекомендуются [272]. Наконец, если требуется ранняя кардиохирургия, преоперативное внутрисосудистое вмешательство может быть рассмотрено до операции, в зависимости от связанных мозговых поражений, гемодинамического статуса пациента и риска процедуры.

9.3. Поражение селезёнки

Инфаркты селезёнки довольно часты и обычно бессимптомны. Сохраняющаяся или возвратная лихорадка, боль в животе и бактериемия предполагают наличие осложнений (абсцесс селезёнки или разрыв). Хотя эмболии в селезёнку довольно часты, абсцессы возникают редко. Сохраняющаяся или возвратная лихорадка и бактериемия дают основание их подозревать. Таким пациентам нужно выполнить КТ, МРТ или УЗИ живота. Недавно также ПЭТ была одобрена для диагностики метастатической селезёночной инфекции при ИЭ [273]. Лечение состоит в правильном режиме антибиотика. Спленэктомия может рассматриваться в случае разрыва или большого абсцесса, который плохо поддаётся терапии, и должна быть проведена до операции на клапане, если только последняя не неотложная. Редко оба вмешательства выполняются одновременно. При высоком хирургическом риске альтернативой может быть чрескожное дренирование [274, 275].

9.4. Миокардит и перикардит

СН может развиваться в связи с миокардитом, который зачастую сопутствует абсцессу или иммунной реакции. Желудочковые аритмии показывают вовлечение миокарда и предполагают плохой прогноз.

Вовлечение миокарда лучше всего диагностировать при помощи ЧПЭхоКГ или МРТ сердца.

Воспалительный ответ, СН, перикариальные осложнения или инфекция сама по себе, могут вызывать выпот в полость перикарда, который может быть знаком более тяжёлого ИЭ. Редко с перикардом могут сообщаться рвущиеся псевдоаневризмы или фистулы, с нередко фатальными последствиями. Гнойный перикардит редок и может потребовать хирургического дренирования [276, 277].

9.5. Нарушения ритма и проводимости сердца

Нарушения проводимости — необычное осложнение ИЭ. В соответствии с данными регистров, их частота между 1% и 15% случаев, и наличие обычно связано с ухудшением прогноза и более высокой смертностью [278].

Нарушения проводимости (обычно атриовентрикулярные блокады, редко блокады ножек пучка Гиса) связаны с распространением инфекции дальше эндокарда, от клапанов к проводящим путям, и чаще сопровождаются перикариальными осложнениями. Полный атриовентрикулярный блок наиболее часто ассоциирован с вовлечением клапанов левого сердца (аортальный, 36%; митральный, 33%) [278]. Это связано с анатомическими отношениями атриовентрикулярного узла, который находится близко к некоронарной створке клапана аорты и к передней створке митрального клапана. В исследовании пациентов с ИЭ и полной атриовентрикулярной блокадой, группа патологов показала, что имеется инфекция, часто в виде абсцессов и фистул, которая вовлекает проводящие пути. В случаях пароксизмального атриовентрикулярного блока, на этом уровне было выявлено воспаление, которое может объяснять обратимость события блокады [279].

Наличие нарушений проводимости во время ЭхоКГ-мониторинга у пациентов с эндокардитом может потому сообщать врачам о развитии перикариальных осложнений.

В случае эмболии коронарной артерии фрагментами вегетаций, ишемия миокарда может быть субстратом для тахикардий [280].

Фибрилляция предсердий может развиваться у больных с ИЭ и может появиться до диагностики ИЭ или быть его осложнением. Фибрилляция предсердий чаще возникает у пожилых и связана с ухудшением прогноза [281]. Недавно, в большом проспективном исследовании ИЭ, фибрилляция предсердий оказалась связана с повышенным риском эмболий, как были и другие факторы (возраст, диабет, прежняя эмболия, длина вегетаций и инфекция *S. aureus*) [222]. Следовательно, мерцательная аритмия имеет потенциал повышать риск как застойной СН, так и эмболии при ИЭ. Однако, нет специальных данных исследований этой ситуации и нет междуна-

родных соглашений по ведению таких пациентов. Лечение антикоагулянтами для этих пациентов должно быть рассмотрено индивидуально “Командой эндокардита”.

9.6. Мышечно-скелетная патология

Симптомы со стороны мышц и скелета (артралгия, миалгия, боль в спине) часто возникают при ИЭ [282, 283]. Ревматологические проявления могут быть первым признаком ИЭ и быть причиной задержки с диагнозом, особенно, если более привычные признаки незаметны или есть титры связанных с инфекцией антител (например, положительный тест анти-нейтрофильных цитоплазматических антител) [284, 285]. Артралгия возникает примерно у 10% пациентов, тогда как миалгия — у 12-15% [282, 286]. Боль в спине развивается в примерно 13% случаев, и поясничная боль — самый частый симптом при ИЭ и позвоночном остеомиелите [282, 283, 287, 288]. Периферический артрит возникает примерно в 14% случаев [282]. Распространённость спондилодисцита у пациентов с ИЭ — примерно 1,8-2,5% [282]. Пиогенный позвоночный остеомиелит возникает примерно в 4,6-19% случаев ИЭ с высокой частотой стрептококковой или стафилококковой бактериемии [283, 287]. ИЭ может осложнять или быть осложнением гнойного остеомиелита. Распространённость ИЭ при вертебральном остеомиелите выше при наличии *S. viridans* [288, 289]. КТ, но лучше — МРТ, позвоночника или ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ/КТ всего тела [290] следует выполнять при ИЭ с болью в спине или костях. Напротив, ЭхоКГ должна выполняться пациентам с определённым диагнозом пиогенного спондилодисцита/остеомиелита и возможными сердечными причинами предрасположенности к ИЭ.

В случае определённого спондилодисцита и остеомиелита, пролонгирование антибактериальной терапии обычно требуется до тех пор, пока на ¹⁸F-ФДГ-ПЭТ/КТ или МРТ определяются признаки воспалительной активности. Другая мышечно-скелетная патология реже возникает при ИЭ и включает сакроилеит примерно в 1% случаев, — состояние, похожее на ревматическую полимиалгию с болью и утренней скованностью в плечах и бёдрах, проксимальной мышечной слабостью примерно в 0,9% случаев или кожным лейкоцитокластическим васкулитом (пурпура кожи) в 3,6% случаев [282, 289].

9.7. Острая почечная недостаточность

Острая почечная недостаточность — обычное осложнение ИЭ и может ухудшить прогноз ИЭ. Появление дисфункции почек независимо ассоциировано с риском внутрибольничной смерти [291, 292] и послеоперационных событий [293].

Острая дисфункция почек развивается примерно в 6-30% случаев [291, 292, 294, 295]. Причины множе-

ственны [296, 297]: (1) иммунокомплексный и васкулитный гломерулонефрит; (2) инфаркт почки, в основном, в связи с септической эмболией, развивающийся в любое время течения заболевания; (3) гемодинамическая недостаточность с СН или тяжёлым сепсисом или после кардиохирургии; (4) токсичность антибиотиков (острый интерстициальный нефрит), связанный с аминогликозидами, ванкомицином (синергическая токсичность с аминогликозидами) и даже высокими дозами пенициллинов; и (5) нефротоксичность контрастных средств при визуализации.

Некоторым пациентам может потребоваться гемодиализ, что связано с высокой смертностью [295]. Острая почечная недостаточность менее высокой степени обычно обратима [295]. Чтобы избежать такого осложнения, дозы антибиотиков следует определять с учётом клиренса креатинина с тщательным отслеживанием сывороточных уровней (аминогликозидов и ванкомицина). Визуализации с нефротоксичными контрастами следует избегать, если возможно, у пациентов с гемодинамическими нарушениями или уже имеющейся почечной недостаточностью.

10. Хирургическое лечение: методы и принципы

10.1. Оценка операционного риска

Немного исследований было посвящено использованию шкал оценки операционного риска при ИЭ. Хотя часто используется EuroSCORE II [298], она была разработана и валидирована, в основном, для коронарного шунтирования и хирургии клапанов. Специфические шкалы риска для ИЭ были разработаны: (1) Обществом торакальных хирургов, с базой данных 13617 пациентов [299] и (2) единичным центром De Feo, et al. для ЭНК на основе данных 440 пациентов [300]. Есть исследование сравнения прогностической ценности этих шкал риска по смертности и заболеваемости у больных ИЭ после хирургии, у 146 пациентов [301]. В нём, хотя EuroSCORE II различала смертность и послеоперационную заболеваемость (в частности, инсульт), шкала Общества торакальных хирургов и шкала De Feo, et al. [300] были лучше в прогнозировании операционной смертности после операции по поводу активного ИЭ. Однако ценность этих исследований ограничена малым числом включённых пациентов. Сходно с предыдущими исследованиями, преоперационное использование инотропов или внутриаортальная баллонная пункция, до операции коронарного шунтирования и требующей диализа почечной недостаточности, были независимыми предикторами операционной и долгосрочной смертности.

Наконец, хотя нет единого совершенного способа оценки риска операции, преоперационная оценка риска важна принципиально. Хотя теоретически

показания для операции при ИЭ понятны (табл. 22), их практическое применение основано больше на клиническом статусе пациента, его сопутствующей патологии и операционном риске.

10.2. Преоперационное и периоперационное ведение

10.2.1. Коронарная ангиография

Коронарография рекомендуется в соответствии с Рекомендациями ESC по ведению клапанных заболеваний сердца [55] у мужчин старше 40 лет, у женщин в постменопаузе и у пациентов с как минимум одним сердечно-сосудистым фактором риска или анамнезом заболевания коронарных артерий. Исключения возникают, когда есть вегетации на аорте, которые могут быть повреждены и оторваны инструментами, или когда необходима экстренная хирургия. В этих ситуациях КТ высокого разрешения можно использовать для исключения выраженного поражения коронарных артерий у гемодинамически стабильных пациентов [55].

10.2.2. Внесердечная инфекция

Если первичный очаг инфекции, ответственный за ИЭ, обнаружен, он должен быть ликвидирован до кардиохирургии, если только хирургия клапана не проводится по экстренным показаниям. В любом случае, очаг нужно уничтожить до окончания антибиотикотерапии.

10.2.3. Интраоперационная ЭхоКГ

Интраоперационная ЧПЭхоКГ наиболее полезна для определения точной локализации и распространения инфекции, направления хирургии, оценки результатов и помощи в послеоперационном ведении [73].

10.3. Хирургические подходы и техники

Две главных цели хирургии — полное удаление инфицированных тканей и реконструкция морфологии сердца, включая восстановление или замену поражённых клапанов.

Если инфекция ограничена внутри створок клапанов, можно использовать любой метод реконструкции или замены. Однако, следует всегда предпочитать реконструкцию, если это возможно, особенно, если ИЭ протекает на митральном или трёхстворчатом клапане без существенного разрушения [302]. Перфорации единичной створки могут быть реконструированы подготовленной глутаральдегидом или неподготовленной аутологичной заплаткой перикарда свиньи. Изолированно или множественно разорванная хорда может быть заменена политетрафторэтиленовой неоходой.

Более выраженное разрушение единственной створки или наличие абсцесса не обязательно — про-

тивопоказание к реконструкции клапана [302]. Напротив, внутриоперационная оценка клапана после хирургической обработки — критически важна в целях определения того, насколько оставшаяся ткань даёт возможность полноценной реконструкции. Необходимость заплатки для формирования полноценного клапана, будь то перикардальная ткань, трикуспидальный аутографт или перекинутый митральный патч, не показала ассоциации с ухудшением результатов в смысле повтора ИЭ или митральной регургитации, когда процедура выполнялась опытным хирургом [303].

Чтобы избежать паравальвулярных протечек в сложных случаях с локально неконтролируемой инфекцией, полное иссечение инфицированной и нежизнеспособной ткани должно сопровождаться заменой клапана и реконструкцией связанных дефектов, для полноценной фиксации клапана [304].

Механические и биологические протезы не влияют на смертность во время операции [305]. Потому Рабочая группа не формулирует предпочтения по тем или иным заменителям клапанов, но рекомендует индивидуальный подход в каждой конкретной ситуации. Использование инородного материала должно быть сведено до минимума. Малые абсцессы могут быть закрыты напрямую, однако более крупные полости следует дренировать в полость перикарда или же в кровоток.

При ИЭ митрального клапана, успешное восстановление может быть достигнуто опытными командами до 80% случаев, но подобный результат не обязательно сопоставим в центрах с неспециализированной помощью [306]. Более того, хотя хирургия может быть отложена, если контроль инфекции антибиотиками кажется успешным при отсутствии СН, ранняя операция, по современным данным, связана с восстановлением клапана в 61-80% случаев и с лучшей внутрибольничной и долгосрочной выживаемостью [209, 210, 302, 303, 307]. Резидуальная митральная регургитация оценивается ЧПЭхоКГ во время операции. Митральные субанулярные, анулярные и супраанулярные дефекты ткани лучше восстанавливать аутологичным или свиным перикардом, протез клапана затем следует фиксировать реконструированным/усиленным кольцом, если нужно. Выбор техники зависит от вертикального распространения повреждения тканей [308-310]. Использование гомографтов митрального клапана и лёгочных аутографтов (процедура Ross II) также предлагается [311, 312], но их применение ограничено низкой доступностью и трудностью операционной техники, а результаты не стабильно успешны.

При аортальном ИЭ замена клапана механическим или биологическим протезом — техника выбора. Несмотря на это, в центрах с большим опытом восстановления клапана аорты при ИЭ можно достичь

у 33% пациентов. Но всё же опыт по восстановлению клапана аорты очень ограничен по-прежнему и нет доказательств того, связано ли восстановление с улучшением исходов, по сравнению с протезированием [313, 314]. Благодаря биологической совместимости, использование криосохраняемых или стерилизованных гомографтов предлагается для снижения риска персистирующей или возвратной инфекции, особенно, при наличии анулярных абсцессов [315, 316]. Экспертное мнение и стандартная процедура во многих центрах — использование гомографта предпочтительнее перед протезированием, особенно, при наличии абсцессов в основании [316, 317]. Тем не менее, механические протезы и ксенографты привели к сходным результатам в смысле персистирующей или возвратной инфекции и выживаемости, если связаны с полной первичной обработкой анулярных абсцессов [313, 318]. Гомографты или бесстентовые ксенографты могут быть предпочтительны при ЭПК или в случаях, когда есть выраженная деструкция аортального основания с аорто-ventрикулярной недостаточностью [315, 319]. Передняя митральная створка гомографта аорты может быть эффективно использована для реконструкции выносящего тракта. Моноблок аортомитрального гомографта предлагается как хирургический вариант при распространённом двуклапанном ИЭ [320]. В центрах с большим опытом процедура Ross может использоваться для детей или подростков для способствования росту и у молодых взрослых для более длительного функционирования [321, 322].

Трансплантация сердца может рассматриваться в крайних случаях, когда оказались безуспешны повторные операции по эрадикации существующего или рецидивирующего ЭПК [323].

10.4. Послеоперационные осложнения

Ведение пациента после операции должно соответствовать обычным рекомендациям после хирургии клапанов [324], однако должно учитывать специфику ИЭ. Послеоперационное наблюдение должно быть особенно внимательным ввиду известной внутрибольничной смертности оперированных по поводу ИЭ на неотложной или экстренной основе. Смертность варьируется от 10% до 20% в большинстве исследований [1]. Высок также риск осложнений.

Среди наиболее частых осложнений — тяжёлая коагулопатия, требующая лечения факторами свёртывания, рестернотомия ввиду кровотечения или тампонады, острая почечная недостаточность, требующая гемодиализа, инсульт, синдром малого сердечного выброса, пневмония и атриовентрикулярная блокада после радикальной резекции абсцесса корня аорты с необходимостью установки пейсмекера [325]. Предоперационная электрокардиография, демонстрирующая блокаду левой ножки пучка Гиса,

является предиктором необходимости постоянного пейсмейкера после операции [23]. Если пациент не переносит операцию, причина смерти чаще всего многофакторная [325].

11. Исходы после выписки: наблюдение и долгосрочный прогноз

Последовательно после внутрибольничного лечения, основные осложнения включают повторную инфекцию, СН, необходимость хирургии клапана и смерть [57, 326, 327].

11.1. Повторное заболевание: рецидив и реинфекции

Обычный риск повторения у выживших больных с ИЭ равен 2–6% [57, 326–332]. Выделяют два варианта повторения эндокардита: рецидив и реинфекцию. Хотя нет в литературе систематической дифференциации, термин “рецидив” относится к повторному эпизоду ИЭ, вызванному тем же микроорганизмом, тогда как “реинфекция” обозначает инфекцию новым микроорганизмом [38]. Когда те же виды оказываются высеяны во время последующего эпизода ИЭ, нет зачастую уверенности, повторение ли это той же инфекции или новое заражение (реинфекция). В этих случаях, молекулярные методы, включая типирование штаммов, должны использоваться [8, 38]. Если подобные техники недоступны или недоступна идентификация обоих изолятов, можно использовать прошедшее время после первого эпизода, чтобы отличить рецидив от реинфекции. Так, хотя колеблется, время между эпизодами заболевания короче для рецидива. В общем, если повтор вызван тем же микроорганизмом в течение 6 мес. после первой инфекции, это считается рецидивом; если больше — реинфекцией [38]. Для таких целей, рекомендуется сохранять изоляты микроорганизмов больных ИЭ в течение хотя бы 1 года [8, 38].

Факторы, связанные с повышенной частотой рецидивов, перечислены в таблице 24. Обычно рецидивы развиваются ввиду недостаточной длительности исходного лечения и сохранения фокуса инфекции. Когда недостаточна длительность лечения или некорректен выбор антибиотика, рецидив следует лечить ещё 4–6 нед. в зависимости от микроорганизма и его чувствительности (помня о риске развития резистентности).

Пациенты после ИЭ имеют повышенный риск реинфекции [332]. Профилактические меры должны быть строгими. Наиболее часта реинфекция у наркоманов с в/в введением (особенно, в течение первого года) [332, 333], после ЭПК [334], у больных на хроническом гемодиализе [326, 332] и у тех, кто имеет множество факторов риска ИЭ [8]. Пациенты с реинфекцией имеют более высокий риск смерти и необходимости замены клапана [325, 332]. Паравальву-

Таблица 24

Факторы, связанные с повышенной частотой возвратов заболевания

• Неадекватное лечение антибиотиками (препарат, доза, длительность)
• Резистентные микроорганизмы, например, <i>Brucella spp.</i> , <i>Legionella spp.</i> , <i>Chlamydia spp.</i> , <i>Mycoplasma spp.</i> , <i>Mycobacterium spp.</i> , <i>Bartonella spp.</i> , <i>Coxiella Burnetii</i> , грибки
• Полимикробная инфекция у внутривенных наркоманов
• Эмпирическая антимикробная терапия по поводу культур-негативного эндокардита
• Периаулярное расширение
• Эндокардит протеза клапана
• Персистирующие метастатические очаги инфекции (абсцессы)
• Резистентность к принятым антибактериальным режимам
• Положительные посевы клапанов
• Сохранение лихорадки к семнадцатому дню после операции
• Хронический диализ

лярная деструкция ассоциирована с более высокой частотой рецидивов и более высокой операционной смертностью [331]. В больших исследованиях хирургически леченных пациентов с ЭНК (358 случаев), у 21% была паравальвулярная деструкция, а свобода от повтора ЭПК в течение 15 лет была у 78,9% [331].

Тип установленного клапана не оказывает влияния на риск повторного ИЭ [325, 331]. Замена клапана и корня аорты протезом-кондуитом показывает те же результаты, что и замена корня гомографтом [335, 336].

11.2. Краткосрочное наблюдение

Первый эпизод ИЭ не следует считать прошедшим навсегда, как только пациент выписан. Остаточные серьёзные изменения в виде регургитации могут декомпенсировать функцию левого желудочка, а повреждение клапана может продолжиться, несмотря на бактериологическое излечение, чаще всего клинически проявляясь острой СН. После окончания лечения, рекомендации по хирургии соответствуют обычным руководствам [55]. Как следствие увеличения вмешательств во время активной фазы инфекции, необходимость поздней операции низка, примерно 3–8% в недавних наблюдениях [326–328].

Пациентов следует обучить признакам и симптомам ИЭ после выписки. Они должны помнить о риске повторения и о том, что вновь развитие жара, озноба и других признаков инфекции требует обязательного и немедленного врачебного внимания, включая бактериологию крови до начала эмпирического применения антибиотиков. Чтобы мониторировать развитие вторичной СН, исходная клиническая оценка и исходная ЧПЭхоКГ должны быть выполнены по завершении антимикробного лечения и повторяться серийно, особенно, в течение первого года наблюдения.

Клиническое наблюдение должно выполняться “Командой эндокардита” или специалистом клиники хирургии клапанов [11, 337]. Регулярная клиническая и ЭхоКГ оценка должна выполняться в течение первого года после окончания лечения [8, 12]. Текущая Рабочая группа также рекомендует брать образцы крови (то есть, число лейкоцитов, С-реактивного белка и т.п.) и посевы крови систематически на первом визите наблюдения и впоследствии, если есть клинически подозрительная ситуация.

Санация ротовой полости и ротовая гигиена, превентивное вмешательство стоматолога и советы по гигиене кожи (включая татуировки и пирсинг) необходимы. Нехватка внимания стоматологов ведёт к постоянному росту частоты возникновения ИЭ [30, 337]. Это увеличение подчёркивает необходимость повторения основ профилактики ИЭ на каждом визите наблюдения.

11.3. Долгосрочный прогноз

В недавних исследованиях выживаемость после завершения лечения показана на уровне 80-90% в первый год, 70-80% за два года и 60-70% за пять лет [57, 326-332]. Главные предикторы долгосрочной смертности — старший возраст, сопутствующие заболевания, повторы и СН, особенно, когда не может быть выполнена хирургическая операция [57, 327, 330].

В сравнении с общей популяцией (стандартизовано по полу и возрасту), пациенты, выжившие после первого эпизода ИЭ, имеют существенно худший прогноз выживания [57]. Такое увеличение смертности особенно высоко в первые несколько лет после выписки и может объясняться поздними осложнениями, как СН, более высоким риском повторов и большей чувствительностью пациента [57, 329]. Собственно, большинство повторов и поздних кардиохирургических вмешательств возникает в этот период времени [57, 328, 329].

В целом, повторы редки после ИЭ и могут быть связаны с неадекватной исходной антибактериальной терапией, устойчивыми микроорганизмами, персистирующим очагом инфекции, наркоманией с в/в введением и хроническим диализом. Пациентов с ИЭ следует информировать о высоком риске повтора и обучать тому, как диагностировать и предотвращать новый эпизод ИЭ. Необходимость в поздней хирургии клапана небольшая.

12. Ведение пациента в особых ситуациях

12.1. Эндокардит протеза клапана

ЭПК — самая тяжёлая форма ИЭ и развивается у 1-6% пациентов с протезами клапанов [338], с частотой 0,3-1,2% пациенто-лет [216, 233, 339, 340]. ЭПК составляет около 10-30% всех случаев ИЭ [341] и вовлекает в равной степени механические и био-

протезы. ЭПК был показан в 16% случаев ИЭ во французском регистре [122], в 26% случаев в Европейском регистре [54] и в 20% случаев из 2670 у пациентов с установленным ИЭ в проспективном когортном исследовании МОЭ [340]. ЭПК по-прежнему связан с трудностями диагностики, определения оптимальной терапевтической стратегии и плохим прогнозом.

12.1.1. Определение и патофизиология

Ранний ЭПК определяется как ИЭ, возникающий в течение 1 года после хирургии, а поздний ЭПК — больше 1 года, так как есть данные о существенной разнице микробиологических профилей, выявляемых до и после этой временной границы [3, 342]. Однако, такое разделение искусственно. Что важно — не время после операции по замене клапана, но не приобретён ли ИЭ периоперационно, и какой микроорганизм вовлечён. Недавнее большое проспективное многоцентровое международное исследование показало, что 37% случаев ЭПК связаны с нозокомиальной инфекцией или не-нозокомиальной связанной со здравоохранением инфекцией у амбулаторных больных с частым обращением в учреждения [340].

Патогенез ЭПК отличается в соответствии как с типом контаминации, так и типом протеза клапана. В случаях периоперационного заражения, инфекция обычно вовлекает соединение кольца и вшитого клапана, ведя к перивальвулярным абсцессам, несостоятельности, псевдоаневризмам и фистулам [339, 343, 344]. При позднем ЭПК могут участвовать дополнительные механизмы. Например, при позднем ЭПК биопротеза инфекция обычно локализована на створках протеза, ведя к вегетациям, разрыву или перфорации створки. Об ЭПК недавно сообщалось после транскатетерной имплантации биоклапана аорты. Ведение такой ситуации соответствует обычному протезу [345, 346]. Риск эндокардита протеза клапана повышается с использованием оротрахеальной интубации и саморасправляющейся клапанной системы.

Последствия ЭПК — обычно регургитация на протезе. Менее часто, большие вегетации могут вызвать обструкцию протеза клапана, что диагностируется ЧПЭхоКГ или иногда ЭхоКГ или флюороскопией.

12.1.2. Диагноз

Диагностика ЭПК сложнее, чем ЭНК. Клиническая картина обычно атипична, особенно, в ранний послеоперационный период, при котором жар и воспалительный синдром могут быть и при отсутствии собственно ИЭ. Однако, сохранение жара должно вызвать подозрение на ЭПК. Как и при ЭНК, диагноз ЭПК основывается на результатах ЭхоКГ и культур крови. Правда, оба часто отрицательны при ЭПК [100]. Хотя ЭхоКГ обязательна при подозрении на ЭПК (рис. 3), её диагностическая ценность ниже,

чем при ЭНК. Отрицательная эхокардиограмма часто обнаруживается при ЭПК [2] и не исключает диагноза, однако обнаружение новой перипротезной протечки — это большой критерий; в случае её выявления следует рассмотреть дополнительную визуализацию (КТ или ядерные методы).

При ЭПК чаще бывают стафилококковая или грибковая инфекции, а стрептококковая менее часта, чем при ЭНК. Стафилококки, грибки и грамотрицательные бактерии — основные причины раннего ЭПК, тогда как микробиология позднего ЭПК отражает таковую при ЭНК, со стафилококками, оральными стрептококками, *S. bovis* и энтерококками как основными причинами — внебольничными. Стафилококки и энтерококки — наиболее частые причины эндокардита имплантируемого протеза клапана [345, 346].

Критерии Duke показали полезность в диагностике ЭНК с чувствительностью 70-80% [100, 347], но они менее полезны при ЭПК ввиду низкой чувствительности в этой ситуации [348, 349]. Недавно ядерные техники, в частности, ¹⁸F-ФДГ ПЭТ/КТ, показали полезность для диагностики ЭПК [93]. Потому было сделано добавление аномального захвата ФДГ как новый большой критерий ЭПК. Был предложен алгоритм по обследованию пациентов с подозрением на ЭПК, включая ЭхоКГ и ПЭТ/КТ (рис. 3) [93].

12.1.3. Прогноз и лечение

Для ЭПК показана высокая внутрибольничная смертность на уровне 20-40% [338, 341]. Как при ЭНК, оценка прогноза принципиально важна для ЭПК, так как даёт возможность выявлять подгруппы высокого риска, нуждающиеся в агрессивной терапии. Несколько факторов ассоциировано с плохим прогнозом при ЭПК [161, 216, 350-353], включая старший возраст, диабет, связанные со здравоохранением инфекции, стафилококковые и грибковые инфекции, ранний ЭПК, СН, инсульт и внутрисердечные абсцессы. Среди них, наиболее мощные маркеры — осложнённый ЭПК и инфекция стафилококком. Этим пациентам нужно агрессивное лечение, состоящее в адекватной терапии антибиотиками и ранней радикальной хирургии.

Антимикробная терапия для ЭПК такая же, как для ЭНК. Исключение — *S. aureus* при ЭПК, который требует длительной (не менее 6 недель) антибактериальной терапии (в частности, вместе с аминогликозидами) и зачастую использование рифампицина.

Хирургия при ЭПК следует общим принципам таковой для ЭНК. Радикальная первичная обработка в этих случаях значит удаление всего инфицированного инородного материала, включая сам протез, и любые кальцинированные остатки после прежнего вмешательства. Гомографты, бесстентовые

ксенографты или аутографты могут рассматриваться при аортальном ЭПК, а замена корня гомо- или ксенографтом показана при любой аномалии корня аорты, которая затрагивает синусы аорты. Альтернативно, может использоваться кондуит Дакрона (Dacron) [336].

Лучший терапевтический подход при ЭПК по-прежнему обсуждается [221, 354-359]. Хотя в общем хирургия рассматривается как лучший вариант, если ЭПК вызывает тяжёлую дисфункцию протеза или СН [220], она была выполнена только у 50% пациентов с ЭПК в Европейском регистре [54] — та же доля, что и для ЭНК. Другие исследования сообщают сходные данные [221, 340]. Ранняя хирургия была связана с более низкой внутрибольничной и однолетней смертностью в большой когорте 4166 пациентов, включая ИЭ и нативного, и протезированного клапана, осложнённые СН [216]. Напротив, после уравнивания по клиническим характеристикам и отклонений по выживаемости, ранняя замена клапана не была ассоциирована с меньшей смертностью в сравнении с медикаментозной терапией в большой международной когорте [37]. Однако, в этих исследованиях хирургия была предпочтительна в подгруппе пациентов с более высокой необходимостью в хирургии, включая регургитацию, вегетации и несостоятельность или паравальвулярный абсцесс/фистулу [37].

Потому хирургическая стратегия рекомендуется для ЭПК в подгруппах высокого риска, выделяемых по оценке прогноза, т.е. ЭПК осложнённый СН, тяжёлая дисфункция протеза, абсцесс или персистирующая лихорадка (табл. 22). Экстренная хирургия показана только в случаях рефрактерной застойной СН, ведущей к отёку лёгких или шоку, как и при ЭНК. Напротив, пациентов с неосложнённым не-стафилококковым и не-грибковым поздним ЭПК можно вести консервативно [350, 357, 358]. Однако, тех пациентов, которых исходно лечили медикаментозно, нужно наблюдать более пристально ввиду риска поздних событий.

В целом, ЭПК представляет 20% всех случаев ИЭ, с растущей встречаемостью. Диагноз ЭПК сложнее, чем ЭНК. Осложнённый ЭПК и стафилококковый ЭПК связаны с худшим прогнозом, если ведутся нехирургически. Эти формы ЭПК должны получать агрессивную терапию. Пациенты с неосложнённым не-стафилококковым поздним ЭПК могут получать консервативную терапию и внимательное последующее ведение.

12.2. ИЭ имплантированных устройств

12.2.1. Введение

Инфекция имплантированных в сердце устройств (ИСУ) — тяжёлое заболевание, связанное с высокой смертностью [360]. Растущая частота установки ИСУ сама по себе сопутствует росту доли больных стар-

шего возраста с большим числом сопутствующих заболеваний, что ведёт к высокой частоте инфицирования ИСУ и растущей встречаемости ИЭ [361]. Частота инфекции постоянного водителя ритма разнится в различных исследованиях [362, 363]. Популяционное исследование показывает частоту инфекции ИСУ на уровне 1,9 на 1000 устройство-лет и более высокую вероятность инфекции для имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора в сравнении с постоянными водителями ритма [364]. Как диагноз, так и терапевтическая стратегия особенно сложны у этих пациентов [365].

12.2.2. Определения инфекции сердечных устройств

Следует различать локальную инфекцию устройства и ИЭ, связанный с ИСУ (ИЭИСУ). Локальная инфекция определяется как инфекция, ограниченная карманом самого устройства и клинически предполагается при наличии признаков местного воспаления в кармане генератора, включая эритему, повышение местной температуры, флюктуацию, несостоятельность раны, эрозии, болезненность и пулентное отделяемое [366]. ИЭИСУ определяется как инфекция, распространяющаяся по электродам, створкам клапанов или поверхности эндокарда. Однако, дифференцировать локальную инфекцию устройства и ИЭИСУ зачастую сложно. В одном исследовании [367] посевы интраваскулярных сегментов электродов были положительны в 72% из 50 пациентов с манифестацией, жёстко ограниченной местом имплантации. Однако, возможность интраоперационной контаминации электрода не может быть исключена у таких пациентов.

12.2.3. Патофизиология

Карман может быть инфицирован на момент имплантации, во время последующих манипуляций или если генератор или подкожные электроды проникают наружу. Инфекция кармана может двигаться по ходу интраваскулярной части электрода, вовлекая внутрисердечную часть пейсмекера или кардиовертера-дефибриллятора. Наоборот, карман или внутрисердечная часть электрода могут быть инфицированы ввиду гематогенного распространения инфекции из удалённого очага. Результатом может быть образование вегетаций, которые можно обнаружить везде, от вены, в которую вводится электрод, до верхней полой вены, на электроде или трёхстворчатом клапане, как и на эндокарде правого предсердия или желудочка. Септические эмболы лёгких — частое осложнение ИЭИСУ.

12.2.4. Факторы риска

С инфекцией ИСУ связано несколько факторов риска [366, 367]. Факторы пациента включают почечную недостаточность, использование корти-

костероидов, застойную СН, образование гематомы, диабет или использование антикоагулянтов [368-370]. В дополнение, особенности процедуры могут играть важную роль в развитии инфекции ИСУ. Такими факторами являются вид вмешательства [371, 372], ревизии, место вмешательства, количество внедрённого оборудования, использование перипроцедурного временного водителя ритма, неиспользование периоперационных профилактических антибиотиков [373], лихорадка в течение 24 ч до имплантации и опыт оператора [374].

12.2.5. Микробиология

Стафилококки, а особенно, КоНС, ответственны за 60-80% случаев в большинстве исследований [375, 376]. Описан ряд вариантов видов КоНС [366, 377]. Устойчивость к метициллину среди стафилококков варьируется между исследованиями [376, 378], но невысокая частота метициллин-устойчивых КоНС показана для лиц без анамнеза контакта с медицинскими учреждениями, тогда как высокий уровень устойчивости к метициллину у КоНС связан с источником в лечебных учреждениях [379]. Полимикробная инфекция иногда включает и один вид КоНС [376, 380, 381]. *Corynebacterium spp.*, *Propionibacterium acnes*, грамотрицательные бактерии и *Candida spp.* редко выделяются как патогены при инфекции ИСУ [366, 376, 377].

12.2.6. Диагностика

Клиническая презентация зачастую обманчива, с преобладанием респираторных и ревматических синдромов, локальных признаков инфекции [382]. ИЭИСУ следует подозревать при наличии необъяснимого жара у пациента с ИСУ. Лихорадка зачастую не выражена, особенно, у пожилых. Как и при других формах ИЭ, посевы крови и ЭхоКГ — краеугольные камни диагностики. Бактериемия *S. aureus* может быть единственным проявлением инфекции устройства.

ЭхоКГ играет ключевую роль при ИЭИСУ и полезна для диагностики как вегетаций на электродах, так и вовлечения створок, для подсчёта регургитации на трёхстворчатом клапане, измерения вегетаций и наблюдения после экстракции электрода. Несколько факторов для оценки прогноза могут быть выявлены ЧПЭхоКГ и ЭхоКГ, например, выпот в полость перикарда, дисфункция желудочка и измерение давления в лёгочном русле. ЧПЭхоКГ имеет более высокую чувствительность и специфичность для диагностики связанного с электродом эндокардита [381-385]. ЧПЭхоКГ позволяет визуализировать электрод в нетипичном месте, например, в проксимальной части верхней полой вены, и в областях, которые трудно визуализировать

ЭхоКГ. В дополнение, чувствительность ЧПЭхоКГ для вовлечения левых отделов сердца или перивальвулярного распространения инфекции выше, чем у ЭхоКГ. Говоря об их комплементарной роли, рекомендуется выполнять оба исследования при подозрении на ИЭИСУ.

При наличии инфицированного материала вдоль электрода без вегетаций размером, который можно измерить, и ЧПЭхоКГ, и ЭхоКГ могут быть ложноотрицательны при ИЭИСУ. Внутрисердечная ЭхоКГ может оказаться уместной и эффективной у пациентов с имплантированными устройствами [386] и имеет более высокую чувствительность для определения вегетаций на таких устройствах [386-388].

Обычное ЭхоКГ-исследование не исключает ИЭИСУ. В сложных случаях можно прибегнуть к сцинтиграфии с радиомечеными лейкоцитами [389] и ^{18}F -ФДГ-ПЭТ/КТ-сканированию [108, 390], которые описаны как дополнительные методы в диагностике ИЭИСУ и связанных осложнений, включая лёгочные септические абсцессы.

Критерии Duke трудно применять к таким пациентам ввиду низкой чувствительности [347]. Модифицированные критерии Duke были предложены [382, 391], включая локальные признаки инфекции и лёгочной эмболии как большие критерии [382].

12.2.7. Лечение

При ИЭИСУ следует применять продлённую антибиотикотерапию, полностью удалив устройство [360, 391].

12.2.8. Антимикробная терапия

Антимикробная терапия при ИЭИСУ должна быть индивидуализирована и основана на посевах и тестах чувствительности, если возможно (Раздел 7). Поскольку большинство инфекций так или иначе связаны со стафилококками, а среди них около 50% метициллин-резистентны [376, 392], ванкомицин следует применять эмпирически сразу, до получения данных бактериологии. Даптомицин, одобренный для ИЭ справа и бактериемии *S. aureus* [168], многообещающий препарат для лечения инфекции ИСУ [393-395]. До удаления устройства, но после посевов, нужно начинать в/в антибиотиков. Нет данных клинических исследований об определении оптимальной длительности антимикробной терапии. Длительность терапии должна быть 4-6 нед. в большинстве случаев [362]. Хотя бы 2 нед. парентерального введения рекомендуется после удаления всех инфицированных устройств у пациентов с инфекцией кровотока. Пациенты с устойчивыми (более 24 ч) посевами крови, несмотря на удаление ИСУ и адекватную антимикробную терапию, должны получать парентерально препараты как минимум 4 нед. [362, 366].

12.2.9. Полное удаление устройства и экстракция электрода

В случае определённого ИЭИСУ, медикаментозная терапия одна ассоциирована с более высокой смертностью и риском повтора [360, 363, 391]. По этой причине рекомендуется удаление ИСУ во всех случаях подтверждённого ИЭИСУ и должно рассматриваться, если ИЭИСУ только предполагается в случае скрытой инфекции без какого-либо ясного источника, кроме самого устройства [396].

Полное удаление системы — рекомендованный способ лечения для пациентов с установленным ИЭИСУ [363, 391, 396]. Принимая во внимание риск открытой операции [380], трансвенозная экстракция электрода кажется предпочтительным методом. Важно удалить все устройства, чтобы предотвратить повторение инфекции [368, 397]. В опытных центрах смертность во время процедуры показана на уровне 0,1-0,6% [396, 398]. Долгосрочная смертность варьируется между подгруппами, но уровни выше при системных инфекциях [399]. Трансвенозная экстракция тоже не без риска, и сложность процедуры варьируется существенно между видами электродов и их особенностями. Типичные электроды ИКД тяжелее удалить, чем электроды коронарных синусов, которые обычно удаляются простым вытягиванием вручную [400-402]. Трансвенозная экстракция должна выполняться только в центрах, вовлечённых в достаточное число таких процедур, чтобы быть готовыми использовать кардиоторакальную хирургию в случае экстренной торако- или стернотомии [396, 403].

Эмболия лёгочных артерий как результат отрыва вегетаций во время экстракции возникает часто, особенно, если вегетации большие [367, 404]. Но эти эпизоды часто бессимптомны, и чрескожная экстракция остаётся рекомендуемым методом даже в случаях больших вегетаций [360, 391, 404], так как общие риски выше при хирургическом удалении [367, 380].

Некоторые авторы рекомендуют хирургию пациентам с большими вегетациями [405]. Пока не будут собраны дополнительные данные, решения о чрескожном или хирургическом удалении электродов с вегетациями больше 2 см должны быть индивидуальными.

Другие показания хирургического подхода по удалению электрода включают пациентов, которым нужна временная замена клапана или его восстановление в связи с ИЭ, либо пациентам, у которых устройство не удаляется после попыток чрескожного извлечения. Но следует отметить, что смертность при хирургическом удалении высока у этой группы нередко пожилых пациентов с множеством сопутствующей патологии [380].

Таблица 25

Связанный с внутрисердечными устройствами эндокардит: диагноз, лечение и профилактика

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
А. Диагностика			
1. Три или более раз посев крови рекомендуется перед скорым началом антимикробной терапии для ЭИСУ	I	C	
2. Посев с электрода рекомендован, когда устройство извлечено	I	C	
3. ЧПЭхоКГ у пациентов с подозрением ЭИСУ с положительной или отрицательной культурой крови, независимо от результатов ТЭхоКГ рекомендуется, чтобы выявить связанную с электродом инфекцию клапана и эндокардит	I	C	
4. Внутрисердечная ЭхоКГ может быть рассмотрена у пациентов с подозрением на ЭИСУ, положительным посевом крови и отрицательной ЭхоКГ	IIb	C	
5. Сцинтиграфия с радиомечеными лейкоцитами или ¹⁸ F-ФДГ ПЭТ/КТ могут быть рассмотрены как дополнительные средства у пациентов с подозрением на ЭИСУ, положительным посевом крови и отрицательной ЭхоКГ	IIb	C	
Б. Принципы лечения			
1. Продлённая (т.е. перед или после удаления) антибиотикотерапия и полное удаление устройства (вместе с электродами) рекомендуются при определённом ЭИСУ, как и при предполагаемом инфицировании кармана имплантации	I	C	
2. Полное удаление устройства должно быть рассмотрено на основе скрытой инфекции без другого явного источника инфекции	IIa	C	
3. У пациентов с эндокардитом и внутрисердечным устройством без данных за ассоциированную инфекцию устройства, полное удаление устройства следует рассмотреть	IIb	C	
В. Способ удаления устройства			
1. Чрескожная экстракция рекомендуется у большинства пациентов с ЭИСУ, даже у тех, у кого вегетации >10 мм	I	B	382, 391, 405
2. Хирургическая экстракция должна быть рассмотрена, если чрескожная экстракция неполная или невозможна, или, когда ассоциирована с тяжёлым деструктивным эндокардитом трёхстворчатого клапана	IIa	C	
3. Хирургическое удаление может быть рассмотрено у пациентов с большими вегетациями (>20 мм)	IIb	C	
Г. Реимплантация			
1. После удаления устройства, рекомендуется оценка необходимости реимплантации	I	C	
2. Когда показано, реимплантация должна быть отложена, чтобы дать несколько дней или недель антибиотикотерапии	IIa	C	
3. “Временная” ипсилатеральная активная фиксация должна быть рассмотрена у зависимых от пейсмейкера пациентов, требующих достаточного антибактериального лечения перед реимплантацией	IIb	C	
4. Временная стимуляция не рекомендуется всем	III	C	
Д. Профилактика			
1. Рутинная антибиотикопрофилактика рекомендуется до имплантации устройства	I	B	367, 368, 373
2. Потенциальные источники сепсиса должны быть уничтожены за 2 и более недели до имплантации внутрисосудистого или внутрисердечного инородного материала, исключая экстренные процедуры	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ЭИСУ — эндокардит имплантированного сердечного устройства, ФДГ — фтордезоксиглюкоза, ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография, КТ — компьютерная томография.

12.2.10. Реимплантация

Первый шаг перед реимплантацией — повторная оценка показаний для установки ИСУ [377, 403]. В существенном числе случаев реимплантация не нужна [366, 398]. Устройство следует устанавливать на контралатеральной стороне. Нет чётких рекомендаций в отношении времени реимплантации. Факторы вроде бактериемии, сохраняющихся вегетаций и зависимости от пейсмейкера или кардиовертера могут учитываться индивидуально для каждого пациента. Немедленной реимплантации нужно избегать ввиду риска реинфекции [366, 377, 398, 403]. Посевы крови должны быть отрицательны как минимум 72 ч до установки нового устройства. В случаях доказанной остаточной инфекции клапана, имплантацию следует отсрочить как минимум на 14 дней [366, 406].

Временный пейсмейкер несёт риск последующего инфицирования ИСУ [367] и по возможности нужно

избежать его использования. У пейсмейкер-зависимых пациентов временное использование активно фиксируемых электродов, соединённых с внешними устройствами, описывается как “бриджинг” (создание перехода) [407], который делает возможной раннюю мобилизацию с уменьшением риска связанных с пейсмейкером нежелательных явлений [408-410].

12.2.11. Профилактика

Хотя нет крупных контролируемых исследований по этому поводу, перед имплантацией рекомендуется антибиотикопрофилактика [367, 368, 373]. Цефалоспорины первого поколения, как цефазолин (6 г/день до 24-36 ч после вмешательства), обычно применяются как профилактика и должны быть применены парентерально в течение 1 часа до процедуры.

Ванкомицин, тейкопланин и даптомицин могут рассматриваться вместо цефазолина в центрах, где

высока резистентность стафилококков к оксацилину, а также у пациентов высокого риска или при противопоказаниях к цефалоспорином. Их всегда следует начинать до процедуры, в соответствии с их фармакокинетическими свойствами.

В целом, ИЭИСУ — одна из наиболее сложных для диагностики форм ИЭ и должна быть под подозрением при наличии симптомов, часто обманывающих, особенно у пожилых больных. Прогноз плохой, отчасти потому, что это состояние возникает у стариков с множеством сопутствующих заболеваний. У большинства пациентов ИЭИСУ нужно лечить длительно антибиотиками, а также извлечь устройство. В таблице 25 показаны основные особенности диагностики, лечения и предотвращения ИЭИСУ.

12.3. ИЭ в отделениях интенсивной терапии

Госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ) — зачастую обычная часть движения пациента после хирургии по поводу ИЭ. Кроме того, пациенты могут быть переведены в ОИТ ввиду гемодинамической нестабильности, связанной с тяжёлым сепсисом, тяжёлой СН и/или клапанной патологией или органной недостаточностью в связи с осложнениями ИЭ [411, 412]. Частота нозокомиальной инфекции повышается и у пациентов может развиваться ИЭ как результат инфекции, ассоциированной с лечебным учреждением, в период госпитализации или нахождения в ОИТ. Наконец, диагноз ИЭ может быть довольно сложным, будучи установлен только после смерти у некоторого числа больных [413]. Несмотря на достижения в диагностике и лечении, смертность остаётся особенно высокой у критически больных пациентов, варьируясь от 29% до 84% [411, 414, 415].

Предположение о числе пациентов, требующих перевода в ОИТ по поводу ИЭ, не просто. В ретроспективном многоцентровом обсервационном исследовании 4106 пациентов, госпитализированных в четыре ОИТ, ИЭ был обнаружен в 0,8% [416]. Причинами перевода в ОИТ были застойная СН (64%), септический шок (21%), неврологические проблемы (15%) и сердечно-лёгочная реанимация (9%) [416]. Заболеваемость в области интенсивной терапии высока, с долей требующих искусственной вентиляции лёгких до 79%, 73% требующих инотропной поддержки и 39% с почечной недостаточностью.

12.3.1. Флора

Немного данных имеется в отношении причинных микроорганизмов при ИЭ в ОИТ. Исследования случаев показали, что стафилококки — наиболее частый этиологический фактор, участвующий в почти 74% всех нозокомиальных ИЭ. Стрептококки — вторая наиболее частая причина. Грибковый ИЭ — растущая проблема в ОИТ, с *Candida* ИЭ, чаще развивающимся в ОИТ, нежели в не-ОИТ среде [417]. Дол-

жен быть индекс повышенной настороженности по поводу ИЭ в ОИТ, в частности, там, где нет ответа на антимикробную терапию.

12.3.2. Диагностика

Диагностические критерии ИЭ в ОИТ аналогичны таковым для не-ОИТ популяции. Однако, клиническая манифестация может быть атипичной, и классические признаки могут быть замаскированы сопутствующей патологией и интенсивной терапией как таковой. Так, пирексия может быть объяснена другой приобретённой в стационаре инфекцией, неврологические осложнения замаскированы седацией, другая патология и поражение почек списаны на имеющиеся заболевания. ЭхоКГ может быть сомнительна в ОИТ, со сниженной чувствительностью ЭхоКГ для диагностики ИЭ. Должен быть относительно низкий порог для проведения ЧПЭхоКГ у критически больных пациентов с катетерной инфекцией кровотока *S. aureus* ввиду высокой вероятности вызвать ИЭ. Если ЧПЭхоКГ отрицательна, это может сократить срок применения антибиотиков.

12.3.3. Ведение

Пациентов с тяжёлым сепсисом и септическим шоком следует вести согласно международным рекомендациям [418]. Антимикробная терапия и показания к хирургии в пациентов с ИЭ описаны в Разделах 7 и 10, соответственно. Однако, статус экстренности отвечает за самый высокий уровень смертности у оперированных по поводу ИЭ [299], и пациенты с баллами по SOFA более 15, посчитанными в день хирургии, имеют наихудшие исходы [125]. Принятие решения у этих критических пациентов, когда сосуществуют показания и противопоказания к кардиохирургии, очень не просто и должно проходить в контексте междисциплинарной “Команды эндокардита”.

12.4. Правосторонний ИЭ

Правосторонний ИЭ составляет 5-10% всех случаев [419, 420]. Хотя он может развиваться у пациентов с пейсмейкерами, ИКД, центральными венозными катетерами или ресинхронизирующими устройствами, чаще всего он возникает у наркоманов с в/в введением, особенно, при сопутствующей ВИЧ-инфекции, либо при иммуносупрессии [420-422]. *S. aureus* преобладает (60-90% случаев) [419, 423], с метициллин-резистентными штаммами всё более распространёнными [414]. Частота полиинфекции также повышается [424]. Трёхстворчатый клапан вовлекается чаще других, но другие клапаны — включая левосторонние — тоже могут быть инфицированы [425]. Внутрибольничная смертность примерно 7% [426-429].

12.4.1. Диагноз и осложнения

Обычная манифестация правостороннего ИЭ — сохраняющаяся лихорадка, бактериемия и множественные септические лёгочные эмболы, что может проявляться как боль в груди, кашель и кровохарканье. Если есть системная эмболия, следует исключить парадоксальную эмболию и ассоциированный левосторонний ИЭ. Изолированная правосторонняя СН редка, но может быть вызвана лёгочной гипертензией или тяжёлой правосторонней регургитацией или обструкцией [425]. Лёгочная гипертензия может быть вторична по отношению в левостороннему ИЭ.

ЭхоКГ позволяет выявить вовлечение трёхстворчатого клапана благодаря передней его локализации и обычно большим вегетациям [430, 431]. Евстахийев и лёгочный клапаны также нужно осматривать. ЧП-ЭхоКГ более чувствительна в выявлении вегетаций на лёгочном клапане [432] и связанного вовлечения левых отделов.

12.4.2. Прогноз и лечение

Длина вегетаций более 20 мм и грибковая этиология были главными предикторами смерти в большом ретроспективном когортном исследовании правостороннего ИЭ у наркоманов с в/в введением [433]. Для ВИЧ-инфицированных число CD4 <200 клеток/мкл имеет прогностическое значение [420, 421].

12.4.2.1. Антимикробная терапия

Выбор эмпирической антимикробной терапии основан на подозреваемом микроорганизме, типе препарата и смеси, применяемой наркоманом, а также локализации инфекции [424]. В любом случае, *S. aureus* всегда должен входить в спектр. Исходное назначение лечения включает пенициллиназу-устойчивые пенициллины, ванкомицин или даптомицин, в зависимости от местной распространённости MRSA [424], в комбинации с гентамицином. Если пациент применяет пентазоцин, нужно добавлять антисинегнойный препарат [434]. Если наркоман применяет коричневый героин в лимонном соке, должно рассматривать наличие *Candida spp.* (но не *Candida albicans*) и добавить антигрибковое лечение [435]. Как только изолированы конкретные микроорганизмы, терапию нужно изменить, соответственно.

Довольно цельные данные показывают, что двухнедельное лечение может быть достаточно и что добавление аминогликозидов может не быть обязательным [436]. Двухнедельное лечение оксациллином (или клоксациллином) без гентамицина эффективно для большинства пациентов с изолированным трёхстворчатым ИЭ, если все критерии есть из следующего списка:

- MSSA,
- хороший ответ на лечение,

- отсутствие эмпиемы и метастазов инфекции,
- отсутствие сердечных и внесердечных осложнений,
- отсутствие связанной инфекции протеза клапана или левосторонней инфекции,
- вегетация размером меньше 20 мм, и
- отсутствие иммуносупрессии (менее 200 CD4 клеток на микролитр) с или без СПИД.

Ввиду ограниченной бактерицидной активности, плохого проникновения в вегетации и повышенного выведения препарата у наркоманов с в/в введением, гликопептиды (ванкомицин) не следует использовать в двухнедельном курсе. Стандартный 4-6-недельный режим следует использовать в следующих ситуациях:

- медленный клинический или микробиологический ответ (более 96 ч) на антибиотик [426];
- правосторонний ИЭ, осложнённый правосторонней СН, вегетации более 20 мм, острая дыхательная недостаточность, септические метастазы вне лёгких (включая эмпиему) или внесердечные осложнения, например, острая почечная недостаточность [426];
- терапия антибиотиками, отличными от пенициллиназу-устойчивых пенициллинов [437];
- наркомания с в/в введением с тяжёлой иммуносупрессией (число CD4 менее 200 клеток в микролитре) с или без СПИД [438]; или
- ассоциированный левосторонний ИЭ.

Альтернативно, если стандартный в/в путь невозможен, правосторонний ИЭ с *S. aureus* у наркоманов с в/в введением можно лечить перорально ципрофлоксацином (750 мг дважды в день) плюс рифампицин (300 мг дважды в день), предполагая, что штамм полностью чувствителен к обоим препаратам, случай неосложнённый, а приверженность пациента проверяется тщательно [439]. В одном рандомизированном контролируемом исследовании показана эффективность даптомицина не хуже в сравнении со стандартной терапией при лечении инфекций *S. aureus*, включая правосторонний ИЭ [168]. Когда используется даптомицин, большинство авторов рекомендует применять высокие дозы (10 мг/кг/24 ч) и комбинировать с клоксациллином или фосфомицином для избегания развития резистентности к этому препарату [174]. Гликопептиды (например, ванкомицин) или даптомицин — препараты выбора для инфекций MRSA. Ванкомицин может иметь меньшую эффективность при инфекциях, вызванных MRSA штаммами с МИК выше 1 мкг/мл [171, 172, 440]. В этих случаях, даптомицин мог бы быть препаратом выбора. Для микроорганизмов, отличных от *S. aureus*, терапия у наркоманов с в/в введением не отличается от таковой у не-наркоманов.

12.4.2.2. Хирургия

Учитывая частоту рецидивов ИЭ при продолжении употребления наркотических средств, у нарко-

Таблица 26

Показания к хирургическому лечению
правостороннего ИЭ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Хирургическое лечение следует рассмотреть в следующих ситуациях: • Сложные для уничтожения микроорганизмы (сохраняющиеся грибки) или бактериемия >7 дней (например, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i>), несмотря на адекватную антимикробную терапию, или • Сохраняющиеся вегетации трёхстворчатого клапана >20 мм после повторной лёгочной эмболии с или без сопутствующей правожелудочковой недостаточности, или • Правосторонняя сердечная недостаточность, вторичная по отношению к тяжёлой регургитации на трёхстворчатом клапане с плохим ответом на терапию диуретиками	Ia	C

Примечание: ^а — класс рекомендации, ^б — уровень доказательности.

манов с правосторонним ИЭ нативного клапана хирургии следует избегать, и она должна рассматриваться в следующих случаях (табл. 26):

— правосторонняя СН вторичная к тяжёлой регургитации на трёхстворчатом клапане с плохим ответом на диуретики;

— ИЭ, вызванный микроорганизмами, которые трудно уничтожить (например, персистирующие грибки) или бактериемия в течение как минимум 7 дней (например, *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), несмотря на адекватную антимикробную терапию [441];

— вегетации на трёхстворчатом клапане более 20 мм, которые сохраняются после повторной лёгочной эмболии с или без сопутствующей правосторонней СН [426, 433].

Кардиохирургия у ВИЧ-инфицированных наркоманов с ИЭ не ухудшает прогноз ни ИЭ, ни ВИЧ-инфекции.

Данные недавнего национального исследования показали, что тремя самыми распространёнными хирургическими стратегиями для ИЭ трёхстворчатого клапана являются: вальвулоэктомия, восстановление клапана и замена клапана [429]. Замена трёхстворчатого клапана применяется в большинстве случаев, и в основном используются биопротезы. Некоторые авторы предпочитают восстановление клапана (избегая, где возможно искусственных материалов) перед его заменой, но последняя не улучшала исходов в сравнении с заменой или вальвулоэктомией [429]. Вальвулоэктомия без замены протезом может быть выполнена в исключительных случаях, но может быть связана с тяжёлой послеоперационной правожелудочковой СН, особенно, при наличии лёгочной гипертензии. В этих случаях, клапан может быть протезирован, как только вылечена инфекция, а использование наркотиков прекращено. Замены лёгочного клапана следует избегать, но если она считается необходимой, предпочтительно использовать гомографт (или если невозможно, ксенографт).

В целом, правосторонний ИЭ — это, в первую очередь, заболевание, которое развивается у наркоманов с в/в введением и у пациентов с ВПС. Диагностические признаки включают респираторные симптомы и лихорадку. *S. aureus* выявляется чаще всего. ЭхоКГ имеет большое значение в этой группе больных. Несмотря на относительно низкую смертность при госпитализации, правосторонний ИЭ часто повторяется у наркоманов с в/в введением, и хирургия рекомендуется, если есть устойчивые к терапии клинические симптомы, безуспешность медикаментозной терапии, повторяющиеся септические эмболы в лёгкие или парадоксальная эмболия.

12.5. ИЭ при врождённых пороках сердца

Популяция детей и взрослых с ВПС растёт, и это основной субстрат ИЭ у молодых пациентов.

Но информации по этой патологии в такой группе больных немного, так как мало систематических исследований, а ретроспективные данные часто связаны со специфическими выборками в специализированных центрах, которые трудно расширить на общую популяцию.

Сообщается распространённость ИЭ при ВПС в 15–140 раз большая, чем в общей популяции (самый высокий уровень — из центра с высокой специализацией) [442, 443]. Встречаемость ниже у детей (0,04% в год), чем у взрослых с ВПС (0,1% в год) [444, 445]. Сообщаемая доля ВПС у пациентов с ИЭ варьируется (возможно, из-за отклонений в отборе) в диапазоне от 2% до 60% [446–450] с небольшим преобладанием мужчин [443, 451, 452].

Некоторые простые дефекты, например дефект предсердной перегородки и заболевание лёгочного клапана, несут низкий риск ИЭ, тогда как другие, например, двухстворчатый аортальный клапан, имеют более высокий риск. Однако, ВПС может состоять из комплекса изменений, каждое из которых вносит вклад в общий риск ИЭ. Например, частота ИЭ существенно выше у пациентов с дефектом перегородки желудочка, когда есть связанная аортальная регургитация [453].

Распределение причинных микроорганизмов не отличается от такового при приобретённых заболеваниях сердца, со стрептококками и стафилококками как основными штаммами [443, 451, 452].

Как и в других группах, диагноз ИЭ часто запаздывает, подчёркивая важность рассматривать ИЭ у любого пациента с ВПС, у которого не прекращается лихорадка и есть другие признаки текущей инфекции. Посевы крови могут быть взяты до начала антибиотиков. Принципиально сим-

птомы, осложнения и основания для диагноза не отличаются от общих для ИЭ. Однако, правосторонний ИЭ более возможен при ВПС, чем при приобретённой патологии сердца. Преимущество ЧПЭхоКГ перед ЭхоКГ не изучалось систематически в этой группе. Тем не менее, сложная анатомия и наличие искусственных материалов могут снизить уровень выявления вегетаций и других признаков ИЭ, делая предпочтительной ЧПЭхоКГ, особенно, у взрослых [443]. Отрицательные данные не исключают диагноз.

Ведение пациентов с ВПС и ИЭ, от диагноза до лечения, лучше всего осуществлять в специализированных по ВПС центрах с опытом визуализации, хирургии и интенсивной терапии. Кардиохирургия уместна, когда неэффективна медикаментозная терапия, когда развиваются тяжёлые нарушения гемодинамики и есть риск опасных септических эмболий.

ИЭ при ВПС имеет смертность 4-10% [443, 451, 452, 454]. Такой, лучший, прогноз в сравнении с приобретённой патологией может отражать более высокую долю правого ИЭ или более качественной помощью в центрах ВПС.

Первичная профилактика жизненно важна [455]. Важность хорошей ротовой, зубной и кожной гигиены уже была подчёркнута, и антибиотикопрофилактика показана в группах высокого риска, как показано в Разделе 3. Однако, есть проблема с обучением, особенно, пациентов не наблюдающихся в центрах ВПС, и настороженность в отношении ИЭ, и необходимость профилактики недостаточно подчёркнуты в популяции ВПС [456]. В этой группе хотя бы следует отказаться от косметического татуирования и пирсинга (хотя бы в области языка и слизистых).

Хирургическая коррекция ВПС зачастую снижает риск ИЭ, если не остаётся остаточного дефекта [447, 457]. Однако, в большинстве случаев, когда имплантированы искусственные клапаны, процедура может повышать риск ИЭ. Нет научных данных в пользу кардиохирургии или чрескожных вмешательств (например, закрытия *ductus arteriosus*) с единственной целью снизить риск ИЭ [458]. Восстановление сердца как мера вторичной профилактики для снижения риска повторного ИЭ было описано, но не исследовалось систематически.

В целом, ИЭ при ВПС редок и чаще вовлекает правое сердце. Ведение пациентов с ИЭ при ВПС лучше проводить в специализированных по ВПС центрах с опытом диагностики, хирургии и интенсивной терапии. Это относится к большинству пациентов с ВПС. Сложная анатомия делает непростой ЭхоКГ-диагностику. Однако, диагноз ИЭ следует подозревать у всех больных с ВПС при продолжающейся лихорадке или инфекции. Прогноз лучше, чем при других формах ИЭ, со смертностью ниже 10%. Особую важность имеют профилактика и обучение пациентов.

12.6. ИЭ при беременности

Для врача всегда непросто вести пациентку во время беременности, с изменённой гемодинамикой и сердечно-сосудистой физиологией, которая может мимикрировать под заболевание сердца и изменять клиническую картину [459, 460]. Встречаемость ИЭ во время беременности была показана на уровне 0,006% [196]. Встречаемость ИЭ у пациентов с заболеваниями сердца 0-1,2% и выше у женщин с механическими протезами [461-464]. Поэтому ИЭ при беременности очень редок и является или осложнением уже имевшегося порока, или результатом наркомании с в/в введением. Материнская смертность достигает 33%, с большинством причин смерти от СН или эмболий, тогда как смерть плода показана на уровне 29% [196]. Пристальное внимание нужно уделять любой беременной с необъяснимой лихорадкой и сердечным шумом.

Быстрое выявление ИЭ и адекватное лечение важны для снижения риска смерти как матери, так и плода [196]. Несмотря на высокую смертность плодов, неотложная хирургия должна выполняться при беременности у женщин, если есть СН ввиду острой регургитации.

12.7. Анти тромботическая терапия при ИЭ

Показания к антикоагулянтам и анти тромботическим средствам такие же при ИЭ, как и у других больных. Доказательные данные не поддерживают инициацию приёма средств, нарушающих работу гемостаза, как дополнительную терапию самого ИЭ [258]. Тромболизис, в общем, противопоказан и иногда ведёт к тяжёлым внутричерепным кровоизлияниям [465], но тромбэктомия может быть альтернативой у некоторых больных с ишемическим инсультом, связанным с ИЭ (Раздел 9.1, табл. 27).

Риск внутричерепного кровоизлияния может быть повышен у пациентов, уже получающих пероральные антикоагулянты на момент диагноза ИЭ, особенно, при ЭПК *S. aureus* [113, 466]. С другой стороны, продолжение приёма пероральных антикоагулянтов во время развития ИЭ может снизить раннюю эмболическую тенденцию [467].

Рекомендации по ведению антикоагулянтной терапии при ИЭ основаны на малом уровне доказательности, и решения следует принимать на индивидуальной основе “Командой эндокардита”. Роль переходной терапии нефракционированным или низкомолекулярным гепарином не изучалась при ИЭ, но может иметь рациональную базу в некоторых ситуациях (например, у нестабильных больных) до решения о хирургии или для снижения риска взаимодействия препаратов.

Доказательства не поддерживают начало анти тромботической терапии у пациентов с ИЭ [258], несмотря на обещающие результаты эксперимен-

Таблица 27
Рекомендации по использованию
анти тромботической терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Прерывание анти тромботической терапии рекомендуется при наличии большого кровотечения	I	B	257
При внутримозговом кровоизлиянии рекомендуется прекращение всех антикоагулянтов	I	C	
При ишемическом инсульте без кровоизлияния следует рассмотреть замену витамин-К-антикоагулянтов на нефракционированный или низкомолекулярный гепарин на 1-2 недели под тщательным контролем ^d	IIa	C	
У пациентов с внутримозговым кровоизлиянием и механическим протезом клапана следует вновь применять гепарины как можно скорее, согласно решению междисциплинарной команды	IIa	C	
В отсутствие инсульта, замена пероральных антикоагулянтов нефракционированным гепарином или низкомолекулярными гепаринами на 1-2 нед. должна быть рассмотрена в случае инфекции <i>S. aureus</i> , под тщательным контролем	IIa	C	
Тромболизис не рекомендуется	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — очень мало опыта по применению новых пероральных антикоагулянтов при ИЭ.

тальных исследований [468]. Некоторые когортные исследования показывают возможное снижение частоты эмболических осложнений [257] или развития ИЭ в подгруппах больных, уже получающих такую терапию [469], но данные противоречивы [470, 471].

12.8. Небактериальный тромботический эндокардит и эндокардит, связанный с новообразованиями

12.8.1. Небактериальный тромботический эндокардит

Небактериальный тромбозендокардит (НБТЭ) (или марантический эндокардит, веррукозный, Либмана-Сакса) характеризуется наличием стерильных вегетаций, состоящих из фибрина и агрегатов тромбоцитов на клапанах сердца. Эти вегетации ассоциированы ни с бактериемией, ни с деструктивными изменениями клапана [472]. Очень важно различать истинный НБТЭ и отрицательные посевы крови при ИЭ ввиду антибактериальной терапии [473].

НБТЭ — состояние, связанное с рядом заболеваний, таких, как рак, системные заболевания соедини-

тельной ткани (например, системная красная волчанка при наличии антифосфолипидных антител — так называемый эндокардит Либмана-Сакса), аутоиммунные расстройства, гиперкоагуляционные состояния, септицемия, тяжёлые ожоги или хронические заболевания вроде туберкулёза, уремии или СПИД. НБТЭ — потенциально смертельный источник эмболий. Часто эмболия — первое проявление заболевания.

Принципиально важно различать НБТЭ и ИЭ. Рекомендуется одна и та же диагностическая схема, что и для ИЭ. Диагноз НБТЭ непросто и основан на сильном клиническом подозрении в контексте прогрессирования заболевания, которое может быть ассоциировано с НБТЭ, при наличии шума при аускультации сердца, при наличии не отвечающих на антибактериальную терапию вегетаций или при наличии множественных системных эмболий [474].

Наличие нового шума или изменение прежнего шума, хотя нечастое, в сочетании с предрасполагающим заболеванием, должно насторожить врача в отношении НБТЭ.

Клапанные вегетации при НБТЭ обычно небольшие, с широким основанием и разной формы. У них слабая воспалительная реакция в месте прикрепления, что делает их более подвижными; они легче отрываются. После эмболизации, мелкие остатки (до 3 мм) могут привести к ложно-негативным ЭхоКГ данным. ЧПЭхоКГ следует назначить, если есть высокое подозрение на НБТЭ. Левосторонние (митральные чаще, чем аортальные) и билатеральные вегетации скорее говорят за НБТЭ, чем за ИЭ [475]. Когда рано выполнена ЧПЭхоКГ, прогноз НБТЭ улучшается [476].

Тщательные гематологические и коагулологические исследования должны выполняться для поиска потенциальной причины. Нужно выполнять посевы крови несколько раз, чтобы исключить ИЭ, хотя отрицательный посев может быть и при ИЭ (например, после антибактериальной терапии, в группе НАСЕК, грибковый и т.д.). Иммунологическое исследование на антифосфолипидный синдром (т.е., волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -гликопротеину-1; хотя бы один должен быть положительным для диагноза антифосфолипидного синдрома в как минимум двух пробах через 12 недель) следует назначать пациентам с рецидивирующей системной эмболией или известной системной красной волчанкой [477].

Ведение НБТЭ начинается с лечения основного заболевания. Если нет противопоказаний, эти пациенты должны получать нефракционированный или низкомолекулярный гепарин или варфарин, хотя мало доказательств в поддержку этой стратегии. При НБТЭ использование прямых ингибиторов тромбина или фактора Ха не было изучено. При тромботиче-

ском антифосфолипидном синдроме показана пожизненная антикоагуляция. В настоящее время проходит исследование сравнения ривароксабана и варфарина у пациентов с тромботическим антифосфолипидным синдромом [478]. Однако антикоагулянты связаны с риском геморрагической трансформации эмболических событий. КТ головного мозга нужно выполнить у пациентов с НБТЭ и церебральным поражением до назначения антикоагулянтов, чтобы исключить внутримозговое кровоизлияние.

Хирургическое вмешательство, первичная обработка клапана и/или реконструкция не рекомендуются, если у пациента повторяется тромбоэмболия, несмотря на хорошо контролируемую антикоагуляцию. Другие показания к хирургии клапанов — те же, что при ИЭ. В контексте рака рекомендуется междисциплинарный подход (“Команда эндокардита”).

12.8.2. ИЭ, связанный с новообразованиями

ИЭ может быть потенциальным маркером скрытого рака. В большом датском национальном исследовании было обнаружено 997 раковых опухолей у 8445 пациентов с ИЭ при среднем наблюдении 3,5 года. Риск гематологического или абдоминального рака был высок вскоре после диагноза ИЭ (в течение 3 месяцев) и сохранялся высоким во время длительного наблюдения (более 12 месяцев) для брюшного рака [479].

Тяжелая бактериемия была показана в ассоциации с раком толстой кишки, с наиболее сильной ассоциацией у инфекции *S. bovis*, особенно, подвидами *S. gallolyticus*. Инфекция *S. bovis* была связана с наличием желудочно-кишечной опухоли, которая в большинстве случаев оказывалась аденомой толстой кишки или карциномой [480]. Однако, до сих пор идёт дискуссия, является ли ассоциация ИЭ *S. bovis/S. gallolyticus* с колоректальными опухолями последствием гастроинтестинального заболевания, или она способствует развитию колоректального рака [481].

При наличии ИЭ *S. bovis*, есть необходимость в надлежащей микробиологической классификации. В случае ИЭ *S. bovis/S. gallolyticus*, рекомендуется исключить скрытый рак толстой кишки во время госпитализации. При отсутствии опухоли нужно назначить ежегодную колоноскопию [482].

Что касается других исследований (например, кала на скрытую кровь), основанное на серологии определение колоректального рака — сыровоточных антител IgG против антигенов *S. bovis* — ни чувствительно (не все колоректальные опухоли колонизируются *S. bovis*), ни специфично [483].

ПЭТ/КТ с ФДГ всё больше применяется в диагностике ИЭ. Она может играть интересную роль в обнаружении желудочно-кишечной патологической активности и направлять колоноскопию. Однако,

отрицательная ПЭТ/КТ не исключает важной патологии толстой кишки. Нет исследований клинической ценности выявления скрытого колоректального рака у пациентов с *S. bovis/S. gallolyticus* ИЭ.

13. Что делать можно и что нельзя — по данным Рекомендациям

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b
1. Профилактика/предотвращение		
Антибиотикопрофилактика должна быть рассмотрена для пациентов с самым высоким риском ИЭ:	IIa	C
а) Пациенты с любого вида протезом клапана, включая транскатетерный, или те, у кого какой-либо материал был использован для восстановления клапана		
б) Пациенты с ИЭ в анамнезе в) Пациенты с наследственным заболеванием сердца (т.е. любой род синего порока или порок, восстановление которого проводилось с искусственным материалом)		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при других формах клапанных или наследственных заболеваний сердца	III	C
Зубоврачебные процедуры		
Антибиотикопрофилактика должна рассматриваться для зубных вмешательств, требующих манипуляций в дёсенной или периапикальной области зуба или перфорации слизистой рта	IIa	C
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для инъекций локальной анестезии в неинфицированных тканях, лечении поверхностного кариеса, удалении швов, рентгенографии зуба, установки или подгонки съёмных простодонтических или ортодонтических устройств и брекетов, либо после выпадения молочных зубов, травмы губы или слизистой рта	III	C
Другие процедуры		
Антибиотикопрофилактика не рекомендуется для инфекций дыхательных путей, включая бронхоскопию или ларингоскопию, трансназальную и эндотрахеальную интубацию, гастроскопию, колоноскопию, цистоскопию, вагинальные роды или кесарево сечение, ЧПЭХОКГ и вмешательства на мягких тканях	III	C
2. Рекомендации по направлению пациентов в специализированный центр		
Пациенты с осложнённым ИЭ могут быть обследованы и получать лечение уже в ранних стадиях в специализированном центре с доступностью хирургии, наличия “Команды эндокардита”, включая инфекциониста, микробиолога, кардиолога, специалистов по визуализации, кардиохирурга и, если нужно, специалиста по врождённым порокам	IIa	B
Для пациентов с неосложнённым ИЭ, лечение которого проводится в неспециализированном центре, нужны ранние и регулярные консультации со специализированным центром и, если нужно, посещения	IIa	B
3. Диагноз		
ТЭХОКГ рекомендуется как способ визуализации первой линии при подозрении на ИЭ	I	B

ЧПЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с клиническим подозрением на ИЭ и отрицательной или неинформативной ТЭхоКГ	I	B
ЧПЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с клиническим подозрением на ИЭ, когда есть протез клапана или установлено внутрисердечное устройство	I	B
Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ рекомендуются в течение 5-7 дней в случае исходно отрицательных данных, но когда клиническое подозрение на ИЭ остаётся высоким	I	C
Повторная ТЭхоКГ и/или ЧПЭхоКГ рекомендуются, как только возникает подозрение на новое осложнение ИЭ (новый шум, эмболия, персистирующая лихорадка, сердечная недостаточность, абсцесс, атриовентрикулярная блокада)	I	B
Интраоперационная ЭхоКГ рекомендуется во всех случаях ИЭ, требующих хирургии	I	B
4. Лечение		
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с тяжёлой регургитацией или обструкцией, вызывающими симптомы сердечной недостаточности, или с признаками плохой гемодинамики, должны получать неотложную хирургию	I	B
Локально неконтролируемая инфекция (абсцесс, псевдоаневризма, фистула, растущая вегетация) должны получать экстренную хирургию	I	B
Инфекция, вызванная грибами или мультирезистентными микроорганизмами, требует неотложной хирургии	I	C
Аортальный или митральный ЭНК или ЭПК с персистирующими вегетациями >10 мм после одного и более эмболических эпизодов, несмотря на подходящую антибактериальную терапию, должны получить экстренную хирургию	I	B
5. Неврологические осложнения		
После бессимптомной эмболии или транзиторной ишемической атаки, кардиохирургия (если показана) рекомендуется без промедления	I	B
Нейрохирургия или эндоваскулярное лечение показаны для очень больших, увеличивающихся или разорвавшихся внутричерепных инфекционных аневризм	I	C
После внутричерепного кровоизлияния хирургия должна быть отложена хотя бы на 1 мес.	IIa	B
6. Связанный с сердечными устройствами ИЭ		
Пролонгированная (т.е. до и после экстракции) антибиотикотерапия и полное удаление устройства (самого устройства и электродов) рекомендуются при определённом ЭИСУ, как и при предполагаемой изолированной инфекции кармана устройства	I	C
Чрескожное удаление устройства рекомендуется большинству пациентов с ЭИСУ, даже если вегетации больше 10 мм в размере	I	B
После удаления устройства, рекомендуется пересмотр необходимости реимплантации	I	C
Временная кардиостимуляция не рекомендуется рутинно	III	C
Рутинная антибиотикопрофилактика рекомендуется до имплантации устройства	I	B

7. Рекомендации по применению антитромботической терапии

Прерывание антитромбоцитарной терапии рекомендуется при наличии большого кровотечения	I	B
При внутричерепном кровоизлиянии рекомендуется прерывание всей антикоагулянтной терапии	I	C
Тромболитическая терапия не рекомендуется у пациентов с ИЭ	III	C

Примечание: ^a — класс рекомендации, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

14. Приложение

ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC National Cardiac Societies actively involved in the review process of the 2015 ESC Guidelines on the management of infective endocarditis:

Austria: Austrian Society of Cardiology, Bernhard Metzler; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Tofiq Jahangirov; **Belarus:** Belarusian Scientific Society of Cardiologists, Svetlana Sudzhaeva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Jean-Louis Vanoverschelde; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Amra Macić-Džanković; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Temenuga Donova; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Boško Skorić; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Georgios C. Georgiou; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Katerina Linhartova; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Niels Eske Bruun; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Hussein Rizk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Sirje Kõvask; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Anu Turpeinen; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Silvana Jovanova; **France:** French Society of Cardiology, François Delahaye; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Shalva Petriashvili; **Germany:** German Cardiac Society, Christoph K. Naber; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Georgios Hahalis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Albert Varga; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Thórdís J. Hrafnkelsdóttir; **Israel:** Israel Heart Society, Yaron Shapira; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Enrico Cecchi; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Alina Kerimkulova; **Latvia:** Latvian Society

of Cardiology, Ginta Kamzola; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Regina Jonkaitiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Kerstin Wagner; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Daniela Cassar Demarco; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Jamila Zarzur; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Svend Aakhus; **Poland:** Polish Cardiac Society, Janina Stepinska; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Cristina Gavina; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Filipp Paleev; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia,

Biljana Obrenovic-Kircanski; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Vasil Hricák; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Alberto San Roman; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Ulf Thilén; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Beat Kaufmann; **The Netherlands:**

Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Hedi Baccar; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Necla Ozer; **United Kingdom:** British Cardiovascular Society, Chris P. Gale; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ИНФЕКЦИОННЫМ ЭНДОКАРДИТОМ 2015” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMC). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИКАРДА 2015

Рабочая группа по диагностике и ведению заболеваний перикарда Европейского общества кардиологов (ESC)

При участии Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии (EACTS)

Авторы/члены рабочей группы: Yehuda Adler* (Председатель) (Израиль), Philippe Charron* (Председатель) (Франция), Massimo Imazio† (Италия), Luigi Badano (Италия), Gonzalo Barón-Esquivias (Испания), Jan Bogaert (Бельгия), Antonio Brucato (Италия), Pascal Gueret (Франция), Karin Klingel (Германия), Christos Lionis (Греция), Bernhard Maisch (Германия), Bongani Mayosi (Южная Африка), Alain Pavié (Франция), Arsen D. Ristić (Сербия), Manel Sabaté Tenas (Испания), Petar Seferovic (Сербия), Karl Swedberg (Швеция), и Witold Tomkowski (Польша).

Рецензенты: Stephan Achenbach (Координатор Комитета по рецензированию) (Германия), Stefan Agewall (Координатор Комитета по рецензированию) (Норвегия), Nawwar Al-Attar (Соединённое Королевство), Juan Angel Ferrer (Испания), Michael Arad (Израиль), Riccardo Asteggiano (Италия), Héctor Bueno (Испания), Alida L.P. Caforio (Италия), Scipione Carerj (Италия), Claudio Ceconi (Италия), Arturo Evangelista (Испания), Frank Flachskampf (Швеция), George Giannakoulas (Греция), Stephan Gielen (Германия), Gilbert Habib (Франция), Philippe Kolh (Бельгия), Ekaterini Lambrinou (Кипр), Patrizio Lancellotti (Бельгия), George Lazaros (Греция), Ales Linhart (Чехия), Philippe Meurin (Франция), Koen Nieman (Нидерланды), Massimo F. Piepoli (Италия), Susanna Price (Соединённое Королевство), Jolien Roos-Hesselink (Нидерланды), François Roubille (Франция), Frank Ruschitzka (Швейцария), Jaime Sagristà Saulea (Испания), Miguel Sousa-Uva^a (Португалия), Jens Uwe Voigt (Бельгия), Jose Luis Zamorano (Испания).

Формы раскрытия конфликтов интересов всех экспертов, участвовавших в разработке этих рекомендаций, доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Адреса для переписки: Yehuda Adler, Management, Sheba Medical Center, Tel Hashomer Hospital, City of Ramat-Gan, 5265601, Israel. Affiliated with Sackler Medical School, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, Tel: +972 03 530 44 67, Fax: +972 03 530 51 18, Email: Yehuda.Adler@sheba.health.gov.il.

Philippe Charron, Service de Cardiologie, Chu Ambroise Paré, 9 av Charles de Gaulle, 92104 Boulogne Billancourt, France, Tel: +33 1 49 09 55 43, Fax: +33 1 42 16 13 64, Email: philippe.charron@aphp.fr.

†Massimo Imazio — координатор, учреждение указано в Приложении.

^aПредставляет Европейскую ассоциацию кардиоторакальной хирургии (EACTS).

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциация ESC: Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по чрескожным вмешательствам (European Association of Percutaneous Interventions; EAPCI), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Врожденные пороки сердца у взрослых, Заболевания миокарда и перикарда, Легочное кровообращение и правожелудочковая функция, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью

или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2016, 5 (133): 117–162

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-117-162>

Ключевые слова: рекомендации, этиология, констриктивный перикардит, диагностика, перикардит, перикард, прогноз, тампонада, лечение.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2015), 36 (44): 2921–2964, doi:10.1093/eurheartj/ehv319, Online publish-ahead-of-print 29 August 2015

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Таратухин Е. О.

Научное редактирование перевода выполнено: д.м.н., профессором, зав. кафедрой Московского факультета ГОУ ВПО "РГМУ РосЗдрава", Заслуженным врачом РФ Арутюновым Г. П.

2015 ESC GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF PERICARDIAL DISEASES

The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC)

Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Russ J Cardiol 2016, 5 (133): 117–162<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-117-162>**Key words:** guidelines, aetiology, constrictive pericarditis, diagnosis, myopericarditis, pericardial effusion, pericardiocentesis, pericarditis, pericardium, prognosis, tamponade, therapy.**Оглавление**

Сокращения и условные обозначения	120
Преамбула	121
1. Введение	122
1.1. Что нового о заболеваниях перикарда?	122
2. Эпидемиология, этиология и классификация болезней перикарда	123
2.1. Эпидемиология	123
2.2. Этиология	123
3. Перикардальные синдромы	124
3.1. Острый перикардит	124
3.1.1. Клиническое ведение и терапия	125
3.1.2. Прогноз	126
3.2. Постоянный и хронический перикардит	127
3.3. Рецидивирующий перикардит	127
3.3.1. Лечение	127
3.3.2. Прогноз	130
3.4. Перикардит с вовлечением миокарда (миоперикардит)	130
3.4.1. Определение и диагноз	130
3.4.2. Ведение больного	130
3.4.3. Прогноз	131
3.5. Выпот в полость перикарда	131
3.5.1. Клиническая картина и диагностика	132
3.5.2. Оценка тяжести и ведение больного	132
3.5.3. Лечение	133
3.5.4. Прогноз и наблюдение	133
3.6. Тампонада сердца	134
3.7. Констриктивный перикардит	135
3.7.1. Клиническая картина	135
3.7.2. Диагностика	136
3.7.3. Терапия	136
3.7.4. Специфические формы	137
3.7.4.1. Транзиторный констриктивный перикардит	137
3.7.4.2. Выпотно-констриктивный перикардит	137
3.7.4.3. Хронический констриктивный перикардит	138
4. Сердечно-сосудистая визуализация и диагностика	138
4.1. Методы визуализации	138
4.1.1. Рентгенография грудной клетки	138
4.1.2. Эхокардиография	139
4.1.3. Компьютерная томография	139
4.1.4. Магнитный резонанс сердца	141
4.1.5. Ядерная медицина	142
4.1.6. Вентрикулография	142
4.1.7. Сочетание методов визуализации	142
4.2. Общий подход к диагностике	143
5. Специфическая этиология перикардальных синдромов	145
5.1. Вирусный перикардит	145
5.1.1. Определение и клинический спектр	145
5.1.2. Патогенез	145
5.1.3. Диагностика	146
5.1.4. Выявление вирусных нуклеиновых кислот	146
5.1.5. Терапия	146
5.2. Бактериальный перикардит	147

5.2.1. Туберкулёзный перикардит	147
5.2.1.1. Диагностика.....	147
5.2.1.2. Ведение	148
5.2.2. Гнойный перикардит	148
5.2.2.1. Эпидемиология.....	148
5.2.2.2. Диагностика.....	149
5.2.2.3. Ведение	149
5.3. Перикардит при почечной недостаточности.....	149
5.4. Вовлечение перикарда при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях	150
5.5. “Синдромы после поражения сердца”	150
5.5.1. Определение и диагностика	151
5.5.2. Ведение	151
5.5.3. Профилактика	151
5.5.4. Прогноз	151
5.5.4.1. Перикардит после ИМ	151
5.5.4.2. Послеоперационный выпот.....	152
5.6. Травматический перикардиальный выпот и гемоперикард.....	152
5.7. Вовлечение перикарда при неопластической патологии.....	153
5.8. Другие формы заболеваний перикарда.....	154
5.8.1. Лучевой перикардит	154
5.8.2. Хилоперикард	155
5.8.3. Лекарственный перикардит и перикардиальный выпот	155
5.8.4. Гидроперикард при метаболическом и эндокринных синдромах	156
5.8.5. Поражение перикарда при лёгочной артериальной гипертензии	156
5.8.6. Кисты перикарда	156
6. Возрастные и половые особенности при заболеваниях перикарда	157
6.1. Педиатрия.....	157
6.2. Беременность, лактация и репродукция.....	157
6.3. Пожилой возраст.....	158
7. Интервенционные техники лечения и хирургия	158
7.1. Перикардиоцентез и дренирование	158
7.2. Перикардиоскопия	159
7.3. Анализ выпота и биоптатов.....	159
7.4. Внутриверикардиальное лечение	159
7.5. Перикардиальный доступ для электрофизиологических методов	159
7.6. Хирургия при заболеваниях перикарда	159
7.6.1. Перикардиальное окно.....	159
7.6.2. Перикардэктомия	160
8. Будущие направления и проблемы	160
9. “Делать или не делать” — основные тезисы рекомендаций по заболеваниям перикарда	160
10. Web-приложение.....	161
11. Приложение.....	161

Сокращения и условные обозначения

БППП — болезнь почек последней стадии	ПП — правое предсердие
ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины	ПТС — пост-перикардитомический синдром
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека	ПЦР — полимеразная цепная реакция
ГВ6 — герпес-вирус 6	ПЭТ — позитрон-эмиссионная томография
ИЛ-1 — интерлейкин-1	РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
ИМ — инфаркт миокарда	СН — сердечная недостаточность
ИФγ — интерферон-гамма	СОЭ — скорость оседания эритроцитов
КК — креатинкиназа	СППС — синдром после поражения сердца
КТ — компьютерная томография	СРБ — С-реактивный белок
КФК — креатин фосфокиназа	ТБ — туберкулёз
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия	ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза
ЛГ — лёгочная гипертензия	ФНО — фактор некроза опухоли
ЛЖ — левый желудочек	ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
ЛП — левое предсердие	ЭКГ — электрокардиограмма
МРС — магнитно-резонансное исследование сердца	ЭБВ — вирус Эпштейна-Барра
НПВС — нестероидные противовоспалительные средства	ЭхоКГ — эхокардиография (эхокардиограмма)
НСЕ — нейрон-специфическая енолаза	КПР — Комитет ESC по практическим рекомендациям
ОШ — отношение шансов	ESC — Европейское общество кардиологов
ПЖ — правый желудочек	HR — отношение рисков

Преамбула

В Рекомендациях обобщены и проанализированы все доказательные данные, доступные на момент написания, по конкретному вопросу с целью помощи практикующим работникам здравоохранения в выборе лучших стратегий ведения конкретного пациента с данным состоянием, принимая во внимание исходы и соотношение риск-польза конкретных диагностических и лечебных мероприятий. Руководства и Рекомендации призваны помочь врачам в принятии каждодневных решений. Тем не менее, бремя принятия конечного решения относительно каждого конкретного пациента, в сотрудничестве с самим пациентом и его представителями, ложится на практического врача.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (ESC) и другими обществами и организациями выпущено довольно много рекомендаций. Ввиду влияния на результаты оказания помощи, созданы специальные критерии для оценки рекомендаций, чтобы принятие решений на их основе было максимально прозрачным. Подобные критерии для Рекомендаций ESC могут быть найдены на сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Данные Рекомендации представляют официальную позицию двух сообществ по обозначенной проблеме и регулярно обновляются.

Члены Рабочей группы были отобраны Европейским обществом кардиологов с целью создания представительства профессионалов, вовлечённых в оказание помощи пациентам данного профиля. Отобранные эксперты также провели всестороннюю оценку доступной доказательной базы по ведению

(включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) пациентов с данной патологией в соответствии с политикой Комитета ESC по практическим рекомендациям (КПР). Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая отношение “риск-польза”. При наличии, были также включены данные о расчётных исходах для больших популяций. Уровень доказательности и сила рекомендаций по конкретным способам лечения были взвешены и ранжированы по шкалам, как представлено в таблицах 1 и 2.

Эксперты и рецензенты заполнили “декларации конфликта интересов” по возможным или имеющимся конфликтам интересов. Эти формы, собранные в один документ, доступны на сайте ESC (www.escardio.org/guidelines). О любых изменениях в декларациях интересов, возникавших в период написания текста, было необходимо проинформировать ESC с последующим внесением соответствующих дополнений. Рабочая группа была финансирована ESC без какого-либо участия индустрии здравоохранения.

Комитет КПР наблюдает и координирует подготовку новых Рекомендаций Рабочими группами, группами экспертов или согласительными комиссиями. Комитет также отвечает за процесс утверждения данных Рекомендаций. Они проходят серьёзное рецензирование в КПР, партнёрским комитетом и внешними экспертами. После получения одобрений текст утверждается всеми входящими в Рабочую группу экспертами. Окончательный документ утверждается КПР для одновременной публикации в Европейском кардиологическом журнале. Рекомендации были созданы после тщательного анализа доступной на момент публикации научной и медицинской информации.

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.	Целесообразно применять
Класс IIb	Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности B	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности C	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Задача разработки Рекомендаций не только включает интеграцию самых свежих исследований, но и создание образовательных средств и программ внедрения рекомендаций. Чтобы внедрить их в практику, создаются сокращённые карманные версии, слайды, буклеты, карточки для неспециалистов, электронные версии (программы для смартфонов и др.). Эти версии являются сокращёнными, и потому при необходимости нужно обращаться к полным версиям, которые свободно доступны на сайте ESC. Национальные общества, входящие в ESC, должны способствовать переводу, распространению и внедрению Рекомендаций ESC. Программы по внедрению необходимы, поскольку было показано, что исходы заболеваний могут в значительной мере улучшаться при тщательном следовании клиническим рекомендациям.

Для оценки соответствия каждодневной практики предлагаемым рекомендациям необходимы опросы и регистры. Это позволит замкнуть связь между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, их распространением и внедрением в практику.

Работники здравоохранения призываются взять на вооружение Рекомендации ESC во время принятия решений, как и во время выработки стратегий профилактики, диагностики и лечения; однако никаким образом Рекомендации ESC не перекрывают личную ответственность практических работников при принятии решений в конкретном случае, а также учёт мнения самого пациента или его представителя. Кроме того, на практикующем профессионале лежит ответственность за проверку правил и регуляторных условий в отношении препаратов и устройств на момент их применения.

1. Введение

Перикард (по-гречески, “*σῆρι*” — вокруг, и “*κάρδιον*” — сердце) — это двустенная сумка, содержащая сердце и корни основных сосудов. Перикардальная сумка включает два слоя, серозный висцеральный слой (известный также как эпикард, потому что прилежит к миокарду) и фиброзный париетальный слой. Между ними расположена полость перикарда, содержащая перикардальную жидкость. Перикард фиксирует сердце в области средостения, защищает от инфекции и обеспечивает “смазывание” сердца при сокращении.

Заболевания перикарда могут быть как изолированными, так и частью системных заболеваний [1-5]. Основные синдромы поражения перикарда — перикардиты (острый, подострый, хронический и рецидивирующий), перикардальный выпот, тампонада сердца, констриктивный перикардит и утолщения перикарда [1, 4, 5]. Поскольку на сегодняшний день нет препаратов, содержащих в инструкции по применению показание “перикардит”, то вся медикаментозная терапия заболеваний перикарда считается “офф-лейбл” (off-label, использование лекарственных

средств по показаниям, не утверждённым государственными регулирующими органами).

1.1. Что нового о заболеваниях перикарда?

Заболевания перикарда довольно распространены в клинической практике, и после появления Рекомендаций ESC 2004г появились публикации новых данных [1].

Были предложены новые диагностические стратегии для категоризации пациентов с перикардитом и выпотом в полость перикарда, позволяющие выделять больных высокого риска, госпитализировать их, а также стандартизирующие дополнительные диагностические методы [4-9]. Более того, были предложены специальные критерии диагностики острого и рецидивирующего перикардита в клинической практике [2, 4-15].

Мультимодальная визуализация стала обязательным подходом в современной диагностике. Как Американское общество эхокардиографии, так и Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации предложили рекомендации в последние годы [2, 3].

Этиология и патофизиология заболеваний перикарда остаются недостаточно полно описанными, однако были описаны новые данные, которые поддерживают иммунный патогенез рецидивов и новых форм, связанных аутовоспалением, особенно в педиатрии [4, 6]. Стали доступными первые эпидемиологические данные [7, 16].

Возрастные и половые особенности теперь более понятны и прозрачны, включая особенности рекомендаций при беременности [17-27].

Много достижений в терапии появилось с первыми многоцентровыми рандомизированными исследованиями [10, 11, 13-15]. Колхицин показал себя как средство первого выбора для добавления к стандартной противовоспалительной терапии у пациентов с первым эпизодом перикардита или рецидивами, в целях улучшения ответа на терапию, снижения частоты рецидивов и повышения частоты ремиссий [10, 11, 13-15]. Специфические терапевтические дозировки без нагрузочной дозы и дозирование по массе тела были предложены для улучшения приверженности пациентов терапии [11, 15].

Стали доступными новые способы лечения при рефрактерных рецидивирующих перикардитах, включая альтернативную иммуносуппрессию (например, азатиоприн), внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) и антагонисты интерлейкина-1 (ИЛ-1) (анакинра) [20-23, 28-32]. Была показана ценность перикардэктомии как возможной альтернативы медикаментозной терапии при рефрактерном рецидивирующем перикардите [33]. В первых крупных (>100 пациентов) проспективных и ретроспективных исследованиях был изучен прогноз и риск осложнений у пациентов с острым и рецидивирующим перикардитом [7, 9, 34-38].

Таблица 3

Этиология заболеваний перикарда.
Перикард может быть вовлечён во все формы заболеваний, включая инфекционные, аутоиммунные, неопластические, ятрогенные, травматические и метаболические

Методы визуализации для выявления воспаления перикарда (например, магнитно-резонансное исследование сердца (МРС)) могут обнаруживать форму начального обратимого констриктивного перикардита, позволяя назначать медикаментозную противовоспалительную терапию, снижая необходимость операции [2, 39–41].

В целом, с 2004г появилось много важных данных, и новая версия Рекомендаций стала необходима для клинической практики. Однако, в области болезней перикарда имеется очень ограниченный набор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Потому число показаний уровня IA ограничено.

2. Эпидемиология, этиология и классификация болезней перикарда

2.1. Эпидемиология

Несмотря на относительно высокую частоту заболеваний перикарда, эпидемиологических данных немного, особенно, исходящих из первичного звена. Перикардит — наиболее распространённое заболевание перикарда в клинической практике. Частота острого перикардита оценивается в 27,7 случаев на 100000 человек в общей популяции в год, по данным городской выборки Италии [7]. С перикардитом связано 0,1% всех госпитализаций и 5% госпитализаций в отделения экстренной помощи в связи с болью в грудной клетке [4, 5, 42]. По данным финского регистра (2000–2009гг), частота госпитализаций по поводу острого перикардита — 3,32 на 100000 человеко-лет [16]. Эти данные ограничены госпитализированными пациентами, а потому могут отражать меньшинство случаев, так как многие больные с перикардитом не госпитализируются [8, 9, 42, 43]. Мужчины в возрасте 16–65 лет имеют повышенный риск перикардита (относительный риск 2,02), чем женщины, в общей популяции госпитализированных, с максимальной разницей в риске — у взрослых, если сравнивать с общей популяцией. С острым перикардитом связано 0,2% госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Доля госпитализаций снижается примерно на 51% каждые 10 лет по возрастным интервалам. Внутрибольничная летальность при остром перикардите 1,1% и увеличивается с возрастом и тяжёлыми инфекциями (пневмония или септицемия) [16]. Однако эти данные основаны только на госпитализациях. Рецидивы происходят у 30% больных в течение полутора лет после первого эпизода острого перикардита [10, 11].

2.2. Этиология

Простейшая этиологическая классификация заболеваний перикарда разделяет их по отношению к инфекции (табл. 3) [4, 6, 12, 44]. Этиология разнообразна и зависит от эпидемиологического окружения, популяционной принадлежности пациента

А. Инфекционные причины

Вирусные (обычные): энтеровирусы (Коксаки, эхо-вирусы), герпес-вирусы (Эпштейна-Барра, цитомегаловирус, вирус герпеса 6 типа), аденовирусы, парвовирус B19 (возможная общность в вирусными агентами миокардита).

Бактериальные: *Mycobacterium tuberculosis* (обычная, другие бактерии редко), *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*; редко: *Pneumococcus spp.*, *Meningococcus spp.*, *Gonococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus spp.*, *Chlamydia spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Legionella spp.*, *Leptospira spp.*, *Listeria spp.*, *Providencia stuartii*.

Грибки (редко): *Histoplasma spp.* (более характерно при сохранным иммунитете), *Aspergillus spp.*, *Blastomyces spp.*, *Candida spp.* (более характерно для иммунодефицитов).

Паразиты (очень редко): *Echinococcus spp.*, *Toxoplasma spp.*

В. Неинфекционные причины

Аутоиммунные (обычные):

Системные аутоиммунные и аутовоспалительные заболевания (системная красная волчанка, синдром Шёгрена, ревматоидный артрит, склеродермия), системные васкулиты (т.е., эозинофильный гранулематоз с полиангиитом или аллергический гранулематоз, ранее называвшийся синдром Чардж-Строс, болезнь Хортон, болезнь Такаясу, синдром Бехчета), саркоидоз, семейная средиземноморская лихорадка, воспалительные заболевания, болезнь Стила.

Неопластические:

Первичные опухоли (редко, среди всех — мезотелиома). Вторичные метастатические (обычные, среди всех — рак лёгкого и молочной железы, лимфома).

Метаболические: уремия, микседема, анорексия, другие редки.

Травматические и ятрогенные:

Раннее начало (редко):

- Прямое ранение (проникающая торакальная хирургия, перфорация пищевода).
- Непрямое повреждение (непроникающее повреждение грудной клетки, радиация).

Позднее начало: синдромы повреждения перикарда (обычны), как после инфаркта миокарда, постперикардиотомический синдром, посттравматический, включая формы после ятрогенной травмы (напр., чрескожное коронарное вмешательство, внедрение электрода водителя ритма, радиочастотная абляция).

Лекарственные (редко): волчаночноподобный синдром (прокаинамид, гидралазин, метилдопа, изониазид, фенитоин); антинеопластические средства (часто ассоциированы с кардиомиопатией, могут вызвать прямую перикардиопатию): доксорубин, даунорубин, цитозин арабинозид, 5-фторурацил, циклофосфамид; пенициллины — как перикардит гиперчувствительности с эозинофилией; амиодарон, метисергид, мезалазин, клозапин, миноксидил, дантролен, практолол, фенилбутазон, тиазиды, стрептомицин, тиюрацилы, стрептокиназа, п-аминосалицилат, препараты серы, циклоспорин, бромокриптин, некоторые вакцины, ГМ-КСФ, анти-ФНО-агенты.

Другие (часто): амилоидоз, диссекция аорты, лёгочная артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность.

Другие (нечасто): наследственное частичное или полное отсутствие перикарда.

Сокращения: ГМ-КСФ — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, ФНО — фактор некроза опухоли.

Таблица 4

Определения и диагностические критерии перикардита (см. текст)

Перикардит	Определение и диагностические критерии
Острый	Воспалительный перикардиальный синдром диагностируется, если есть хотя бы 2 из 4 критериев: (1) перикардитическая боль в груди (2) перикардиальные шумы (3) новый распространённый подъём ST или депрессия PR на ЭКГ (4) перикардиальный выпот (новый или ухудшившийся) Дополнительные подтверждающие данные: — повышение маркеров воспаления (т.е., С-реактивный белок, скорость оседания эритроцитов, лейкоциты крови); — данные за воспаление перикарда методами визуализации (КТ, МРС).
Недолеченный	Перикардит длительностью более 4-6 нед., но меньше 3 мес., без ремиссии.
Рецидивирующий	Рецидив перикардита после первого эпизода острого перикардита и бессимптомного интервала 4-6 нед. и дольше ^а .
Хронический	Перикардит длительностью более 3 мес.

Приложение: ^а — обычно в пределах 18-24 мес., но точная верхняя граница не установлена.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца.

и клинического контекста. В развитых странах обычно вирусы вызывают перикардит [6], тогда как туберкулёз (ТБ) — наиболее частая причина заболеваний перикарда в мире и в развивающихся странах, где ТБ эндемичен. В таком контексте, ТБ обычно ассоциирован с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), особенно в Центральной Африке [44].

3. Перикардиальные синдромы

Поражение перикарда включает в себя разные клинические состояния, которые можно объединить в специфические “синдромы”. Классическими перикардиальными синдромами считаются: перикардит, выпот в полость перикарда, тампонада перикарда и констриктивный перикардит. Выпот и тампонада могут развиваться без перикардита и относиться к различным нозологическим группам. Особенным считается состояние, когда перикардит сочетается с воспалением миокарда, которое в научной литературе называется “миоперикардитом”.

3.1. Острый перикардит

Острый перикардит — это воспалительное поражение перикарда с выпотом или без выпота в его полость [1-11, 42]. Клинический диагноз может

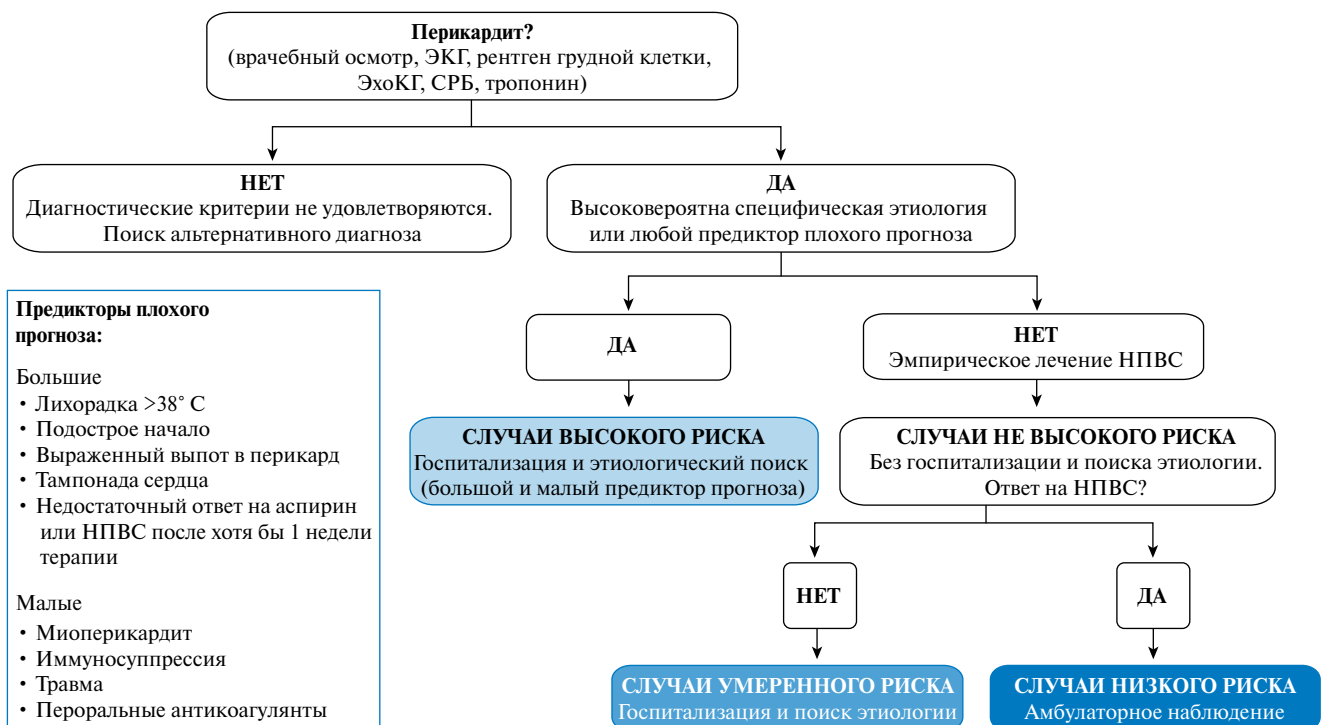


Рис. 1. Предлагаемый путь работы с перикардитом.

Примечание: Предполагаемый стратифицированный подход к острому перикардиту в зависимости от эпидемиологического фона и предикторов плохого прогноза на момент первичного осмотра (по [5, 6, 8, 12]). Достаточно хотя бы одного предиктора плохого прогноза для определения случая высокого риска. Большие критерии были выработаны многофакторным анализом [9], малые критерии основаны на мнении экспертов и обзоре литературы. Случаи умеренного риска определяются как случаи без негативных прогностических предикторов, но недостаточным ответом на НПВС. Случаи низкого риска включают те, в которых нет негативных предикторов и хороший ответ на противовоспалительную терапию. Под специфической этиологией подразумевается не идиопатическая.

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

быть поставлен по двум критериям (табл. 4) [2, 4-15]: (1) боль в груди (>85-90% случаев) — обычно острая подобная плевриту, ослабевающая в положении сидя с наклоном вперёд; (2) шум трения перикарда ($\leq 33\%$ случаев) — поверхностный скребущий или скрипящий звук, лучше всего слышимый по левой границе грудины; (3) изменения электрокардиограммы (ЭКГ) (до 60% случаев) — с новым распространённым подъёмом сегмента ST или депрессией сегмента PR в острую фазу (Web рис. 1); (4) выпот в полость перикарда (до 60% случаев, обычно умеренный) (Web рис. 2). Появление дополнительных признаков и симптомов, в том числе — системной инфекции (лихорадка и лейкоцитоз) или системного воспаления или злокачественного новообразования может зависеть от этиологии [45].

Распространённый подъём ST считается типичным признаком острого перикардита (Web рис. 1). Однако важно, что изменения на ЭКГ подразумевают вовлечение эпикарда, так как париетальный перикард сам по себе электрически инертен [5-7, 34]. Типичные признаки на ЭКГ встречаются в 60% случаев [10, 11]. Временная динамика изменений на ЭКГ при остром перикардите крайне разнородна у разных больных и зависит от терапии. Основные дифференциально-диагностические элементы — острые коронарные синдромы с подъёмом ST и ранняя реполяризация [6, 12, 46].

Повышение маркеров воспаления (например, С-реактивного белка (СРБ) и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), как и повышение числа лейкоцитов) довольно обычный подтверждающий признак у пациентов с острым перикардитом, и может быть полезно для контроля активности заболевания и эффекта лечения [2, 47]. Пациенты с сопутствующим миокардитом могут также иметь повышение маркеров повреждения миокарда (т.е., креатинкиназу (КК), тропонин) [7, 34].

Рентгенограмма грудной клетки обычно в норме у пациентов с острым перикардитом; кардиоторакальное отношение начинает меняться только при перикардальном выпоте более 300 мл [48]. При плевропульмональной патологии могут также обнаруживаться симптомы плевроперикардального вовлечения [2, 3].

Рекомендации по диагностике острого перикардита

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Электрокардиограмма рекомендуется всем пациентам с подозрением на острый перикардит	I	C	
Трансторакальная ЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с подозрением на острый перикардит	I	C	

Рентгенография грудной клетки рекомендуется всем пациентам с подозрением на острый перикардит	I	C	
Определение маркеров воспаления (т.е., СРБ) и повреждения миокарда (т.е., КК, тропонин) рекомендуется всем пациентам с подозрением на острый перикардит	I	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, КК — креатинкиназа.

3.1.1. Клиническое ведение и терапия

Нет строгой необходимости выявлять этиологический фактор у всех пациентов, особенно, в странах с малой распространённостью ТБ, ввиду относительно доброкачественного течения перикардита, связанного с основными причинами, и довольно низкой результативностью диагностических вмешательств [6, 8, 12, 49]. Специфические идентифицируемые причины (невирусные-неидиопатические), как и признаки высокого риска в контексте острого перикардита связаны с повышенным риском осложнений во время периода наблюдения (тампонада, рецидивы, констрикция) [9, 12, 43, 50]. Неблагоприятный прогноз определяют такие факторы, как высокая температура ($>38^{\circ}\text{C}$), подострое течение (симптомы в течение нескольких дней без острого начала, большое количество выпота в полость перикарда (т.е. эхо-негативное пространство в диастолу более 20 мм), тампонада сердца и отсутствие ответа на нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) в течение 7 дней [9, 43, 50]. Другие, “малые”, факторы риска также следует иметь в виду; они основаны на соглашении экспертов и обзоре литературы, включая ассоциированный с миокардитом перикардит (миоперикардит), иммунодепрессию, травму или приём пероральных антикоагулянтов.

На этом основании предложена классификация перикардитов (рис. 1, Web табл. 6) [5, 6, 43]. Любое клиническое проявление, которое может навести на мысль о первичной этиологии (например, системные воспалительные заболевания), или хотя бы один признак плохого прогноза (большие и малые факторы риска) требует госпитализации и поиска причины [9, 43, 49-51]. С другой стороны, пациентов без признаков осложнения можно вести амбулаторно, назначив им эмпирическую противовоспалительную терапию, с проведением контроля через 1 нед. [9].

Рекомендации по ведению острого перикардита

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Госпитализация рекомендуется всем пациентам высокого риска с острым перикардитом (хотя бы один фактор риска ^д)	I	B	8, 9

Амбулаторное ведение рекомендуется всем пациентам низкого риска с острым перикардитом	I	B	8, 9
Оценка ответа на противовоспалительную терапию рекомендуется через 1 нед.	I	B	8, 9

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — см. рис. 1 (как малые, так и большие предикторы плохого прогноза).

При обнаружении причины, отличающейся от вирусной инфекции, показана терапия, специфическая для этиологического фактора [49, 51] и по эпидемиологической обстановке (высокая/низкая распространённость ТБ) [8, 12, 52]. Первой нефармакологической рекомендацией для пациентов, не вовлечённых в соревновательный спорт, является резкое ограничение физической активности до обычного “сидячего образа жизни” пока не исчезнет симптоматика, и не нормализуется уровень СРБ [53]. Спортсменам рекомендуется возвращаться к тренировкам только после разрешения симптоматики и нормализации диагностических показателей (СРБ, ЭКГ и данных эхокардиограммы) [53, 54]. По соглашению экспертов предложен минимальный срок ограничения — 3 мес. от начала заболевания [54]. Мы считаем, что применять такое ограничение нужно только к спортсменам, для остальных может быть достаточным более короткий период (до ремиссии). Аспирин и НПВС являются основными препаратами для лечения острого перикардита [5, 6, 55, 56]. Имеются предложения применять и другие противовоспалительные средства (табл. 5).

Выбор препарата должен основываться на анамнезе пациента (противопоказания, прежняя эффективность и побочные эффекты), наличии сопутствующей патологии (предпочесть аспирин другим НПВС, если он уже нужен как антитромбоцитарное средство) и опыте врача [56].

Колхицин рекомендуется в низких дозах, подобранных по массе тела, для улучшения ответа на медикаментозную терапию и предотвращения рецидивов [10, 11, 57–59]. Отменять колхицин постепенно необязательно, но это может оказаться необходимым для предотвращения рецидива [5, 6, 56]. Кортикостероиды следует рассматривать как средство второй линии у пациентов с противопоказаниями и безуспешным применением аспирина или НПВС, поскольку существует риск хронического течения заболевания, а также риск лекарственной зависимости; в этом случае их используют вместе с колхицином. Если кортикостероиды и применяются, то в малых дозах (например, преднизолон 0,2–0,5 мг/кг в день или эквивалентно), а не в высоких (т.е., преднизолон 1,0 мг/кг в день или эквивалентно) [35]. Начальная доза должна поддерживаться до разрешения симптомов или нормализации СРБ, затем постепенно отменяется [5, 6, 35, 47, 56].

Рекомендации по лечению острого перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Аспирин и НПВС рекомендуются как терапия первой линии для острого перикардита, с гастропротекцией	I	A	55
Колхицин рекомендуется как терапия первой линии для острого перикардита как добавление к аспирину/НПВС	I	A	10, 11, 58, 59
Следует использовать СРБ для определения длительности лечения и оценки ответа на терапию	Ila	C	
Низкие дозы кортикостероидов ^d следует рассматривать при остром перикардите в случае противопоказаний/неуспеха аспирина/НПВС и колхицина, и когда исключена инфекционная причина или если есть специфическое показание вроде аутоиммунного заболевания	Ila	C	
Следует рассмотреть ограничение физической активности для не-спортсменов с острым перикардитом до разрешения симптомов и нормализации СРБ, ЭКГ и эхокардиограммы	Ila	C	
Спортсменам длительность ограничения тренировок следует устанавливать до исчезновения симптомов и нормализации СРБ, ЭКГ и эхокардиограммы — как минимум 3 мес. рекомендуется	Ila	C	
Кортикостероиды не рекомендуются как терапия первой линии для острого перикардита	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — добавление к колхицину.

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, СРБ — С-реактивный белок, ЭКГ — электрокардиограмма.

3.1.2. Прогноз

У большинства пациентов с острым перикардитом (в основном, если предполагается вирусный или идиопатический перикардит) благоприятный долгосрочный прогноз [36]. Тампонада сердца развивается редко при остром идиопатическом перикардите и более обычна при специфическом основном заболевании (злокачественные опухоли, ТБ или гнойный перикардит). Констриктивный перикардит может развиваться у <1% пациентов с острым идиопатическим перикардитом и также более характерен при специфической этиологии. Риск развития констрикции может расцениваться как низкий (<1%) для идиопатического и предполагаемого вирусного перикардита; средний (2–5%) для аутоиммунного, иммунно-опосредованного и паранеопластического; высокий (20–30%) для бактериального, особенно, гнойного и ТБ [36]. Примерно у 15–30% пациентов с идиопатическим острым перикардитом, не получающих колхицин, разовьётся рецидивирующее течение заболевания и его постоянная (incessant) форма,

Таблица 5

Обычные в практике противовоспалительные средства при остром перикардите

Препарат	Обычная доза ^a	Длительность ^b	Выход из дозирования ^a
Аспирин	750-1000 мг каждые 8 ч	1-2 нед.	Снижать дозу по 250-500 мг каждые 1-2 нед.
Ибупрофен	600 мг каждые 8 ч	1-2 нед.	Снижать дозу по 200-400 мг каждые 1-2 нед.
Колхицин	0,5 мг один раз в день (масса <70 кг) или два раза в день (≥70 кг)	3 мес.	Необязательно; альтернатива: 0,5 мг через день (<70 кг) или 0,5 мг один раз в день (≥70 кг)

Примечание: ^a — постепенное изменение дозы должно быть рассмотрено для аспирина и НПВС, ^b — длительность терапии определяется симптоматикой и уровнем СРБ, но обычно 1-2 нед. для неосложнённых случаев. Следует проводить гастропротекцию. Колхицин добавляется к аспирину или ибупрофену.

Таблица 6

Обычные в практике противовоспалительные средства для рецидивирующего перикардита

Препарат	Обычная доза ^a	Длительность ^b	Выход из дозирования ^a
Аспирин	500-1000 мг каждые 6-8 ч (диапазон 1,5-4 г в день)	недели-месяцы	Снижать дозу по 250-500 мг каждые 1-2 нед. ^b
Ибупрофен	600 мг каждые 8 ч (диапазон 1200-2400 мг)	недели-месяцы	Снижать дозу по 200-400 мг каждые 1-2 нед. ^b
Индометацин	25-50 мг каждые 8 ч: начинать с минимальной дозы и титровать вверх, чтобы избежать головной боли и головокружения	недели-месяцы	Снижать дозу на 25 мг каждые 1-2 нед. ^b
Колхицин	0,5 мг два раза или раз в день при массе <70 кг или при непереносимости более высоких доз	Как минимум 6 мес.	Необязательно; альтернатива: 0,5 мг через день (<70 кг) или 0,5 мг один раз в день (≥70 кг)

Примечание: ^a — постепенное изменение дозы должно быть рассмотрено для аспирина и НПВС, ^b — более длительное время выхода из дозирования для сложных, устойчивых случаев.

тогда как при назначении колхицина уровень рецидивов снижается в два раза [10, 11, 13-15].

3.2. Постоянный и хронический перикардит

Термин “постоянный” применяется для случаев с устойчивыми симптомами без чёткой ремиссии после острого эпизода. Термин “хронический” обычно относится — особенно, при выпотном перикардите, — к заболеванию длительностью >3 мес. [48]. Рабочая группа предполагает, что термин “острый” нужно применять к впервые развившемуся перикардиту, “постоянный” — к перикардиту с сохраняющимися симптомами >4-6 нед. (обычно столько длится противовоспалительная терапия и снятие с неё) [11, 60], а “хронический” для перикардитов дольше 3 мес.

3.3. Рецидивирующий перикардит

Диагноз рецидивирующего перикардита ставится в случае первого эпизода острого перикардита, свободного от симптомов периода 4-6 нед. и больше, и последующего рецидива перикардита (табл. 4) [11, 13-15]. Диагноз рецидива устанавливается в соответствии с теми же критериями, что и острого перикардита. СРБ [2, 47], компьютерная томография (КТ) и/или МРС могут дать подтверждающую информацию в атипичных и сомнительных случаях, показывающих воспаление перикарда через признаки отёка и контрастного усиления видимости перикарда [2, 39].

Частота рецидивов после первого эпизода перикардита достигает 15-30% [10, 11] и может достигать

50% после первого рецидива, если не применялся колхицин [13-15], особенно, после лечения кортикостероидами.

В развитых странах зачастую не ищут этиологию у пациентов с нормальным иммунитетом, в общем, подразумевая, что заболевание иммуно-опосредованно [60-62]. Обычная причина рецидивов — недостаточное лечение первого эпизода. Почти в 20% случаев, когда проводятся вирусологические исследования выпота и тканей перикарда, обнаруживается вирус [63].

3.3.1. Лечение

Рецидивирующий перикардит следует лечить этиотропно, если причина известна. Аспирин и НПВС остаются главными в терапии (табл. 6, эл. табл. 1А, эл. вставка). Колхицин рекомендуется поверх стандартной противовоспалительной терапии, без нагрузочной дозы, в дозировках по массе тела (т.е., 0,5 мг один раз в день, если масса тела <70 кг, или 0,5 мг дважды в день, если масса тела 70 кг и более, в течение не менее 6 мес.) (табл. 6, Web табл. 1В) в целях улучшения ответа на медикаментозную терапию, увеличения шанса ремиссии и предотвращения рецидивов [13-15, 58, 59].

При недостаточной эффективности лечения аспирина/НПВС и колхицина, можно использовать кортикостероиды, однако их надо добавлять в низких или средних дозах к аспирину/НПВС и колхицину в виде тройной терапии, а не заменяя эти препараты, чтобы достичь большего контроля симптомов. Кортикостероиды в низких и средних дозах (т.е., преднизолон 0,2-

0,5 мг/кг/сут.) следует избегать при инфекциях, в частности, бактериальных и ТБ, которые не исключаются; их применение следует ограничить специфическими показаниями (т.е., системными воспалительными заболеваниями, постперикардитическими синдромами, беременностью) или при непереносимости НПВС (настоящая аллергия, недавняя пептическая

язва или желудочно-кишечное кровотечение, пероральная терапия антикоагулянтами, когда риск кровотечения оценивается как высокий или неприемлемый), либо при продолжении заболевания, несмотря на положенные дозировки [58]. Хотя кортикостероиды дают быстрый контроль симптомов, они способствуют хроническому течению, большему риску рецидивов и побочных эффектов [35, 55, 61]. Если используются кортикостероиды, их отмена должна быть особенно медленной. В отношении рецидивов пороговая доза препарата эквивалентна 10–15 мг/сут преднизолона. При таком пороге полезно очень медленное понижение дозы на 1,0–2,5 мг каждые 2–6 нед. В случае возникновения рецидива, все усилия должны быть приложены к тому, чтобы дозу не увеличивать и не возобновлять приём кортикостероидов (табл. 6 и 7) [5, 6, 35, 61].

После получения полного ответа на лечение, постепенно отменяются препараты одного класса, после чего постепенно отменяется колхицин (в наиболее сложных случаях, несколько месяцев). Рецидивы возможны после отмены каждого препарата. Постепенная отмена каждого следующего препарата должна происходить, если сохраняется нормальный уровень СРБ и отсутствует симптоматика [5, 6, 47, 56]. Рабочая группа не рекомендует использование

Таблица 7

Выход из дозирования для кортикостероидов [35]
(информация по дозам представлена для преднизолона)

Начальная доза 0,25–0,50 мг/кг/сут. ^а	Снижение дозы ^б
>50 мг	10 мг в день каждые 1–2 нед.
50–25 мг	5–10 мг в день каждые 1–2 нед.
25–15 мг	2,5 мг в день каждые 2–4 нед.
<15 мг	1,25–2,5 мг в день каждые 2–6 нед.

Примечание: ^а — избегать высоких доз, кроме особых случаев и только на несколько дней, с постепенным снижением до 25 мг в день. Преднизолон 25 мг эквивалентен метилпреднизолону 20 мг. ^б — каждое снижение дозы преднизолона должно быть сделано, только если пациент бессимптомен и СРБ в норме, особенно, для доз <25 мг в день. Приём кальция (перорально добавки) 1200–1500 мг в день и витамин D 800–1000 МЕ в день всем пациентам, получающим глюкокортикоиды. Более того, бифосфонаты рекомендуются для предотвращения потери костной массы женщинам в постменопаузе и мужчинам 50 лет и старше, у которых долгосрочное лечение глюкокортикоидами начинается в дозе 5,0–7,5 мг в день и выше (по преднизолону).



Рис. 2. Терапевтический алгоритм для острого и рецидивирующего перикардита (см. текст).

Примечание: Низкие дозы кортикостероидов рассматриваются, когда есть противопоказания к другим препаратам и когда есть неполный ответ на аспирин/НПВС с колхицином; в таком случае, следует рассмотреть добавление этих препаратов вместо замены других противовоспалительных препаратов.

^аАзатиоприн — стероид-сберегающий и имеет медленное начало действия в сравнении с внутривенным иммуноглобулином и анакинрой. Возможно, ввиду стоимости будет рассмотрен более дешёвый азатиоприн, а для рефрактерных случаев более дорогие варианты.

в качестве превентивной меры вакцину против гриппа в случае рецидивов перикардита, поскольку вирус гриппа — не причинный фактор перикардита. Эта вакцина должна применяться в соответствии со специальными показаниями, не связанными с самим перикардитом; более того, рецидивы перикардита обычно иммунно-опосредованы, и неадекватная стимуляция иммунитета может ухудшить течение или спровоцировать новый эпизод заболевания.

Альтернативный подход для минимизирования системных побочных эффектов кортикостероидов — интраперикардальное введение невсасываемых препаратов [64, 65], однако эта методика требует дальнейшего изучения. У пациентов, которым показано длительное применение относительно высоких доз (т.е., преднизолон 15–25 мг/сут.) или которые не отвечают на противовоспалительную терапию, можно назначать другие препараты, например, азатиоприн [28], ВВИГ (как антивирусные, так и иммуномодулирующие) [29, 30] и анакинру — рекомбинантный антагонист рецепторов ИЛ-1β [31, 32], но высокодоказательных данных пока нет (Web табл. 2). Другие иммуносуппресивные средства (например, циклофосфамид, циклоспорин, метотрексат, гидроксихлорохин, антагонисты фактора некроза опухоли (ФНО)) используются эпизодически. Менее токсичные средства могут предпочитаться, и иногда сочетаться, при терапии согласно индивидуальному профилю пациента и опыту врача (рис. 2). Азатиоприн — в основном, медленно действующий кортикостероид-сберегающий агент, полезный для контроля заболевания при длительном лечении, тогда как анакинра и ВВИГ эффективны во время острой фазы, хотя после отмены могут развиваться рецидивы [29–32]. Такие лекарственные препараты, как ВВИГ, анакинра и азатиоприн могут рассматриваться как препараты выбора в случаях подтверждённого неинфекционного, зависящего от кортикостероидов, рецидивирующего перикардита, не отвечающего на колхицин, после тщательной оценки рисков и пользы, и иногда после консультации междисциплинарными экспертами, включая иммунологов и/или ревматологов, если в учреждении нет соответствующего опыта. Также обязательно обучить пациента и его/её близких тому, какие существуют риски, связанные с применением иммуномодулирующих/иммуносуппресивных средств, и с мерами предосторожности во время лечения. Как последнее средство терапии может быть рассмотрена перикардия, но только после тщательной оценки безуспешности медикаментозной терапии, и с направлением пациента в лечебное учреждение, имеющее опыт подобного вмешательства [33]. Рекомендации по ограничению физической активности при остром перикардите применимы также при рецидивах [53, 54].

Рекомендации по ведению рецидивирующего перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Аспирин и НПВС — ключевые компоненты лечения и рекомендуются в полных дозах, если переносятся, до полного разрешения симптоматики	I	A	55, 56
Колхицин (0,5 мг дважды в день или 0,5 мг один раз в день пациентам <70 кг или не переносящих более высокие дозы); использование в течение 6 мес. рекомендуется как добавление к аспирину/НПВС	I	A	13–15, 58, 59
Терапию колхицином более длительную (>6 мес.) следует рассмотреть в некоторых случаях, согласно клиническому ответу	IIa	C	
СРБ следует учитывать при определении дозы и длительности лечения, оценки ответа на терапию	IIa	C	
После нормализации СРБ постепенный выход их терапии должен быть рассмотрен, с учётом симптомов и уровня СРБ, останавливая по одному классу препаратов за один раз	IIa	C	
Препараты, такие как ВВИГ, анакинра и азатиоприн, могут быть рассмотрены в случаях кортикостероид-зависимого рецидивирующего перикардита у пациентов, не отвечающих на колхицин	IIb	C	
Ограничение нагрузок следует рассмотреть для не-спортсменов с рецидивирующим перикардитом до нормализации СРБ и разрешения симптоматики, принимая во внимание анамнез заболевания и клинические состояния	IIa	C	
Ограничение тренировок минимум на 3 месяца следует рассмотреть у спортсменов с рецидивирующим перикардитом до разрешения симптоматики и нормализации СРБ, ЭКГ и эхокардиограммы	IIa	C	
При ишемической болезни сердца и необходимости антитромбоцитарной терапии аспирин следует рассмотреть в умеренно высоких дозах (1–2,4 г/день) (см. Web-приложение)	IIa	C	
Если симптомы сохраняются во время постепенного выхода из терапии, следует рассмотреть тактики, позволяющие не повышать дозы кортикостероидов для контроля симптомов, но повышать до максимальных дозы аспирина или НПВС, распределённых в течение суток (обычно каждые 8 ч) и, если нужно, добавляя колхицин и добавляя анальгетики для контроля боли	IIa	C	
Кортикостероиды не рекомендуются как терапия первой линии	III	B	13–15, 35, 37, 55

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, СРБ — С-реактивный белок, ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины.

3.3.2. Прогноз

Тяжёлые осложнения нетипичны для идиопатического рецидивирующего перикардита [37, 60, 61]. Тампонада развивается редко и обычно проявляется в начале заболевания. Констриктивный перикардит никогда не обнаруживался у таких пациентов, несмотря на многочисленные рецидивы, и общий риск ниже, чем после первого эпизода острого перикардита (<1%) [36, 37, 61]. Потому важно дать пациентам информацию об их прогнозе, объясняя природу заболевания и его вероятное течение. Вероятность осложнений связана с этиологией, а не с числом рецидивов. Лечение лекарственными препаратами должно учитывать этот благоприятный момент, чтобы уходить в сторону от более токсичных препаратов. Тем не менее, качество жизни может ухудшаться у пациентов с частыми рецидивами, подострым или недолеченным перикардитом и зависимостью от глюкокортикоидов.

3.4. Перикардит с вовлечением миокарда (миоперикардит)

У перикардита и миокардита сходная этиология, поэтому в клинической практике может встречаться их сочетание [34, 36]. Согласно совместным решениям Рабочей группы, перикардит с известным или клинически подозреваемым вовлечением миокарда должен обозначаться как “миоперикардит”, тогда как преобладающий миокардит с вовлечением перикарда — “перимиокардит”. Классическая картина заболевания включает боль в грудной клетке в сочетании с другими признаками перикардита (шумы, элевация ST, выпот в полость перикарда), отмечается повышение маркеров повреждения миокарда (т.е., тропонина). Ограниченные клинические данные о причинах миоперикардита предполагают, что вирусы являются одной из наиболее частых причин в развитых странах, тогда как другие инфекционные причины (особенно ТБ) характерны для развивающихся стран. Кардиотропные вирусы могут вызывать воспаление перикарда и миокарда посредством прямого цитолитического или цитотоксического действия и/или сопутствующих иммунно-опосредованных механизмов. Такие механизмы играют особенно большую роль в случаях ассоциации с заболеваниями соединительной ткани, воспалениями кишечника, а также при радиационном, лекарственном, поствакцинальном миоперикардальном поражении. Многие случаи миоперикардита протекают субклинически. У других пациентов сердечно-сосудистая симптоматика может быть стёрта выраженным системным воспалением [66]. Во многих случаях миоперикардиту предшествует или иногда сопутствует острая респираторная инфекция (особенно, острый тонзиллит, пневмония) или гастроэнтерит. Повышенная чувствительность тестов тропонина и их широкое

применение значительно увеличили обнаруживаемость заболевания [7, 34, 66-68].

3.4.1. Определение и диагноз

Диагноз преобладающего перикардита с вовлечением миокарда, или “миоперикардита”, может быть клинически установлен, если есть определённые критерии острого перикардита, а также повышенные маркеры повреждения миокарда (тропонин I или T, КФК-МВ) без новой локальной или диффузной недостаточности левого желудочка (ЛЖ) по данным ЭхоКГ или МРС [34]. Термин “миоперикардит” отражает первично перикардитический синдром с минимальным вовлечением миокарда, который относится к большинству сочетаний мио- и перикардитов в клинической практике [7, 9, 34, 68].

С другой стороны, свидетельство нового очагового или диффузного снижения функции ЛЖ у пациентов с повышенными биомаркерами миокарда и клиническими признаками острого перикардита указывает на преобладание миокардита с вовлечением перикарда (“перимиокардит”) [34, 66]. Четкое подтверждение наличия миокардита потребует эндомиокардиальной биопсии в соответствии с критериями Рабочей группы по заболеваниям миокарда и перикарда [69]. Однако, благоприятный прогноз у пациентов с подозрением на сопутствующее вовлечение миокарда при преобладающем перикардите (миокардите), при отсутствии или слабо выраженной форме дисфункции ЛЖ, и отсутствии симптомов сердечной недостаточности (СН) не требует проведения эндомиокардиальной биопсии [6, 34, 66-68, 70, 71].

В случаях перикардита с подозрением на ассоциацию с миокардитом, коронарография (в соответствии с клинической картиной и оценкой факторов риска) рекомендуется в целях исключения острого коронарного синдрома. МРС рекомендуется для подтверждения вовлечения миокарда и для исключения ишемического некроза миокарда в отсутствие явного коронарного поражения; это имеет значение для клиники и лечения [34, 66].

3.4.2. Ведение больного

Госпитализация рекомендуется для постановки диагноза и мониторинга пациентов с вовлечением миокарда и для дифференциальной диагностики, в первую очередь, с острым коронарным синдромом. Ведение миоперикардита такое же, как рекомендовано для перикардита. Эмпирическая противовоспалительная терапия (т.е., аспирин 1500-3000 мг/сут.) или НПВС (ибупрофен 1200-2400 мг/сут. или индометацин 75-150 мг/сут.) обычно назначаются против боли в грудной клетке, тогда как кортикостероиды применяются в качестве второй линии при противопоказаниях, непереносимости или неэффективности аспирина/НПВС [66]. В случае миоперикардита,

некоторые авторы рекомендуют снижать дозировки рекомендованные для перикардита без осложнений, так как лабораторные модели миокардита показали, что НПВС могут быть неэффективны или даже усиливать воспаление, повышая смертность [69, 70, 72, 73]. Тем не менее, перенос моделей на животных в клиническую практику требует оценки [66]. Кроме того, недостаточно данных, чтобы рекомендовать применение колхицина, который является хорошо испытанным дополнительным средством при остром и рецидивирующем перикардите [58]. Несмотря на нехватку специальной терапии в большинстве случаев, важны несколько неспецифических рекомендаций. Всем пациентам с миоперикардитом рекомендуется покой и избегание любой физической активности свыше обычной бытовой [53, 54, 66].

Случаи внезапной сердечной смерти описаны у военных и у спортсменов (футболисты, пловцы) после тяжёлых нагрузок, без продромальной симптоматики [53, 54, 66]. Хотя при изолированном перикардите возвращение к тренировкам разрешается, если нет больше данных за активность заболевания у не-спортсменов (или через 3 месяца у спортсменов), наличие или подозрение на вовлечение миокарда требует прекращения физических упражнений как минимум на 6 мес. от начала заболевания, согласно мнению экспертов и прежним рекомендациям относительно участия в соревновательных видах спорта [53, 54, 66].

3.4.3. Прогноз

Вовлечение миокарда в перикардит имеет благоприятный прогноз, и в нескольких сериях наблюдений не было показано ухудшение с развитием СН или смерти у больных с миоперикардитом [34, 66-68, 70, 71].

Рекомендации по диагностике и ведению перикардита с миокардитом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
В случаях перикардита с подозрением на ассоциированный миокардит, коронарография (соответственно клинической картине и оценке факторов риска) рекомендуется для исключения острого коронарного синдрома	I	C	
Магнитно-резонансное исследование сердца рекомендуется для подтверждения вовлечения миокарда	I	C	
Госпитализация рекомендуется для диагностики и мониторинга пациентов с вовлечением миокарда	I	C	
Покой и избегание физической активности более бытовой рекомендуется не-спортсменам и спортсменам с миоперикардитом в течение 6 месяцев	I	C	

Эмпирическая противовоспалительная терапия (самые низкие эффективные дозы) следует рассмотреть для контроля боли в груди

Ila	C
-----	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

3.5. Выпот в полость перикарда

В норме перикардальная сумка содержит 10-50 мл жидкости, относящейся к ультрафильтрату плазмы, который служит смазкой между листками перикарда.

Любой патологический процесс обычно ведёт к воспалению с возможностью повышения продукции перикардальной жидкости (экссудата). Альтернативным механизмом накопления жидкости в перикарде может быть снижение реабсорбции ввиду повышения системного венозного давления при застойной СН или лёгочной гипертензии (ЛГ) (транссудат) [48]. Выпот в полость перикарда можно классифицировать по скорости нарастания его объёма (острый или подострый vs хронический, когда длится более 3 мес.), по распределению (локализованный или окружающий), влиянию на гемодинамику (нет влияния, тампонада сердца, констрикция), составу (экссудат, транссудат, кровь, редко — воздух, либо газ при бактериальных инфекциях) и, в частности, по размеру на основании простой полуколичественной ЭхоКГ-оценки (табл. 8) как малый (<10 мм), умеренный (10-20 мм), выраженный (>20 мм) (Web рис. 2) [48]. Эта полуколичественная оценка оказалась полезной при определении риска специфической этиологии и осложнений во время наблюдения больных с перикардитом [9, 48, 51]. За последние 20 лет было опубликовано пять больших исследований умеренных и выраженных перикардиальных выпотов (Web табл. 3) [74-78].

Существенная доля пациентов с выпотом в перикард бессимптомны, и выпот может оказаться случайной находкой на рентгено- или эхокардиограмме, выполненных по другому поводу. В соответствии с исследованиями, в развитых странах многие случаи остаются идиопатическими (до 50%), к остальным

Таблица 8
Классификация перикардиального выпота

Начало	Острый Подострый Хронический (>3 мес.)
Размер	Малый (<10 мм) Умеренный (10-20 мм) Выраженный (>20 мм)
Распределение	Окружающий Осумкованный
Состав	Транссудат Экссудат

причинам относят рак (10-25%), инфекции (15-30%), ятрогенные случаи (15-20%) и заболевания соединительной ткани (5-15%), тогда как ТБ преобладает в развивающихся странах (>60%), где он эндемичен [52, 79]. В случае выпотного перикардита, распространённость злокачественной или инфекционной этиологии варьируется от 15 до 50% в зависимости от исследования [6, 9].

3.5.1. Клиническая картина и диагностика

Клиническая картина выпота в полость перикарда зависит от скорости его накопления. Если он накапливается быстро, как после ранений или ятрогенной перфорации, развитие симптоматики очень быстрое и, к сожалению, даже относительно небольшой объём крови может за минуты повысить внутриперикардальное давление, вызвав тампонаду. С другой стороны, медленное накопление жидкости даёт возможность собраться большому её количеству в течение дней и недель, пока высота давления не приведёт к симптоматике (Web рис. 3) [48, 80, 81].

Классические симптомы включают одышку при нагрузке вплоть до ортопноэ, боль в груди и/или чувство наполнения. Другие, более редкие симптомы локальной компрессии включают тошноту (диафрагма), дисфагию (пищевод), охриплость голоса (возвратный гортанный нерв) и икоту (диафрагмальный нерв). Неспецифические симптомы включают кашель, слабость, отсутствие аппетита и сердцебиение, и отражают компрессионный эффект перикардального выпота на расположенные рядом анатомические структуры, либо сниженное давление крови и вторичную синусовую тахикардию [82-84]. Лихорадка — неспецифический симптом, который может быть связан с перикардитом, другими инфекционными или иммунными заболеваниями (т.е. системным воспалением) [45].

Врачебный осмотр может не дать каких-либо признаков у пациентов без нарушенной гемодинамики. Когда развивается тампонада, классические признаки включают растяжение шейных вен с повышенным ярёмным давлением, парадоксальный пульс и ослабление тонов сердца при аускультации в случае умеренного и выраженного выпота [82-84]. Шум трения перикарда встречается редко; он может, в основном, быть выслушан у пациентов с сопутствующим перикардитом [8].

Диагноз выпота в полость перикарда обычно ставится по данным ЭхоКГ, которая также позволяет провести полуколичественную оценку объёма выпота и его влияние на гемодинамику. Хотя ЭхоКГ остаётся основным диагностическим средством для обследования при заболеваниях перикарда, ввиду своей распространённости и доступности, КТ и МРС дают более широкое поле зрения, позволяя выявлять лока-

лизированный выпот, образования в полости перикарда и его утолщение, а также ассоциированные изменения в груди [2, 3, 84].

Рекомендации по диагностике перикардального выпота

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Трансторакальная ЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с подозрением на перикардальный выпот	I	C	
Рентгенография грудной клетки рекомендуется пациентам с подозрением на перикардальный выпот или вовлечение плевры и лёгкого	I	C	
Оценка маркеров воспаления (т.е., СРБ) рекомендуется пациентам с перикардальным выпотом	I	C	
КТ или МРС следует рассмотреть в случаях подозрения на осумкованный перикардальный выпот, утолщения перикарда и массивных образований, как и связанные изменения груди	Ila	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СРБ — С-реактивный белок, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, КТ — компьютерная томография.

3.5.2. Оценка тяжести и ведение больного

Когда обнаружен выпот в полость перикарда, первый шаг — оценка его объёма, гемодинамического влияния (особенно, при наличии тампонады) и поиск возможных связанных заболеваний (как сердечно-сосудистых, так и системных). Выпот в полость перикарда часто связан с известным или неизвестным (например, гипотиреоз) подлежащим состоянием (до 60% случаев) [48, 75, 82]. Если имеются признаки воспаления, клиническое ведение должно быть таким, как при лечении перикардита. Тампонада без признаков воспаления связана с более высоким риском неопластической этиологии (отношение вероятности 2,9), тогда как выраженный выпот без признаков тампонады и воспаления обычно связан с хронической идиопатической причиной (отношение вероятности 20) [75]. Практическая схема оценки перикардального выпота представлена на рисунке 3 [48, 82].

Рекомендации по начальному ведению перикардального выпота

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Госпитализация рекомендуется пациентам высокого риска с перикардальным выпотом ^d	I	C	
Ведение пациентов с перикардальным выпотом рекомендуется, как на рисунке 3	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — те же критерии риска, как у перикардита (рис. 1).

При хроническом выпоте без ясной этиологии, данных использования НПВС, колхицина и кортикостероидов нет. Если маркеры воспаления повышены, можно попробовать один или комбинацию этих препаратов.

3.5.3. Лечение

Терапия перикардального выпота должна быть насколько возможно этиотропной. Примерно в 60% случаев, выпот связан с известным заболеванием, и лечить нужно это заболевание [48, 75, 82]. Когда выпот связан с перикаритом, лечение должно быть направлено на этот перикарит. Если выпот становится клинически выраженным без данных за воспаление или если эмпирически противовоспалительные средства неэффективны, нужно рассмотреть дренирование выпота. Перикардиоцентез с продлённым дренажем до 30 мл/24ч можно рекомендовать для улучшения соприкосновения слоев перикарда и профилактики дальнейшего накопления жидкости; тем не менее, эта рекомендация основана на ряде клинических случаев, ретроспективных исследований и на мнении экспертов [48, 82, 84].

К сожалению, только для снижения количества выпота нет доказанно эффективной медикаментозной терапии. В отсутствие воспаления, НПВС, колхицин и кортикостероиды обычно неэффективны [82, 85]. Перикардиоцентез сам по себе может быть необходим для разрешения выраженных выпотов, но часты рецидивы, и перикардэктомия или другие менее инвазивные меры (например, отверстие в перикарде) следует рассмотреть, вне зависимости, нака-

пливается ли жидкость, осумковывается, или нужна биопсия [48].

Рекомендации по терапии перикардального выпота

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Стараться найти этиотропный подход к терапии перикардального выпота	I	C	
Аспирин/НПВС/колхицин и лечение перикардита рекомендуется, когда перикардальный выпот связан с системным воспалением	I	C	
Перикардиоцентез или кардиохирургия показана при тампонаде или при симптомном умеренном и выраженном выпоте, не отвечающем на лекарственную терапию, и при подозрении на бактериальную или опухолевую природу	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

3.5.4. Прогноз и наблюдение

Прогноз перикардального выпота, главным образом, основывается на этиологии [48, 82, 86]. Количество выпота коррелирует с прогнозом, так как умеренные и выраженные выпоты более характерны для специфической этиологии, например, бактериальной и неопластической [9, 48]. Идиопатический перикардальный выпот и перикарит, в общем, имеют хороший прогноз с очень низкой частотой осложнений, особенно, если выпота немного.

Эмпирическая противовоспалительная терапия должна быть рассмотрена, если предполагается упущенный диагноз перикардита.

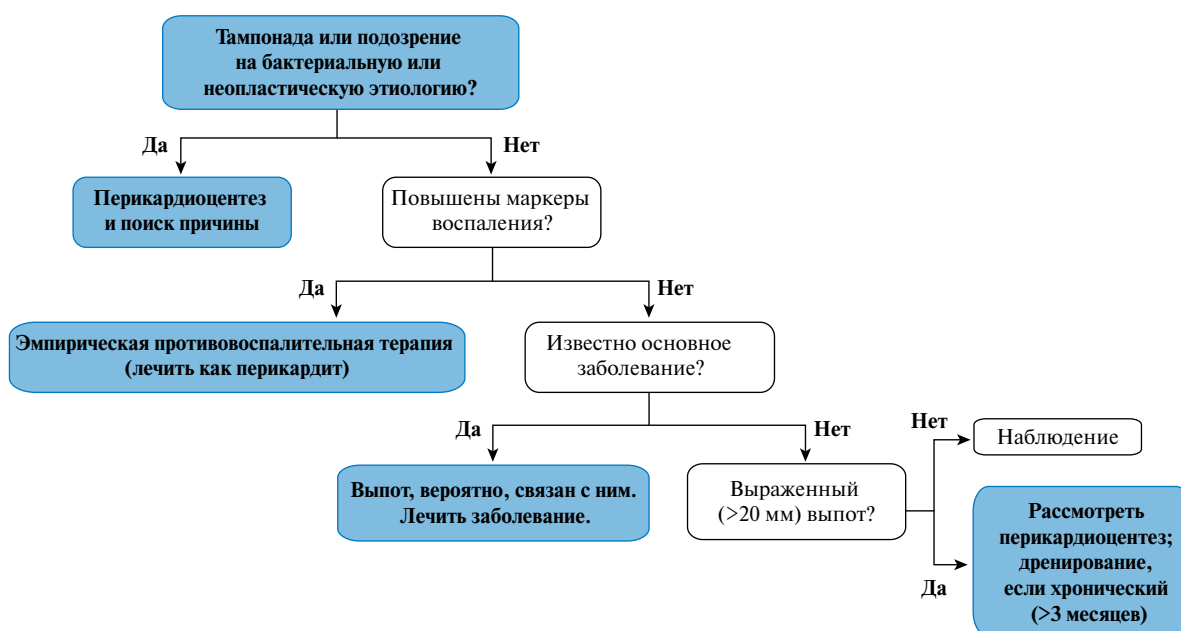


Рис. 3. Упрощённый алгоритм по ведению перикардального выпота.

Таблица 9

Причины тампонады сердца

Обычные причины
• Перикардит
• Туберкулёз
• Ятрогенные (инвазивные процедуры, после кардиохирургии)
• Травма
• Неопластический процесс
Необычные причины
• Коллагенозы (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия)
• Лучевое поражение
• После инфаркта миокарда
• Уремия
• Диссекция аорты
• Бактериальная инфекция
• Пневмоперикард

Однако, недавно было опубликовано проспективное исследование, показавшее, что даже при небольшом выпоте прогноз может быть хуже, чем у сопоставимых по полу и возрасту групп без него [87].

Выраженные идиопатические хронические выпоты (>3 мес.) в 30–35% случаев прогрессируют в тампонаду [88]. Кроме того, подострые (4–6 нед.) выраженные выпоты, не реагирующие на стандартную терапию, и с ЭхоКГ-признаками сдавливания правых отделов сердца, по данным некоторых авторов, которые рекомендуют превентивное дренирование [89], могут прогрессировать в тампонаду. Установленный идиопатический перикардит имеет низкий риск констрикции, несмотря на частые рецидивы: риск в этом случае связан не с этиологией, а с числом рецидивов [36]. Количество перикардального выпота, в основном, основывается на симптомах и данных ЭхоКГ: объём жидкости и дополнительные признаки, например, повышенные воспалительные маркеры (СРБ) [48].

Небольшой выпот (<10 мм) обычно бессимптомен, его прогноз обычно хороший, и он не требует специфического мониторинга [48]. Выпот от умеренного до тяжёлого (>10 мм) может ухудшаться, а особенно тяжёлый — может прогрессировать в тампонаду примерно в трети случаев. Для идиопатических умеренных выпотов приемлемое время для проведения ЭхоКГ-контроля — примерно 6 мес. Для тяжёлого выпота — каждые 3–6 мес. Прикрепление к врачу для контроля особенно приветствуется, принимая во внимание относительную стабильность развития выпота, увеличения его количества [48]. Специфические формулировки по отношению к перикардальному выпоту в послеоперационном периоде рассмотрены в Разделе 5.5.

3.6. Тампонада сердца

Тампонада сердца — жизнеугрожающее состояние, медленное или быстрое сдавление сердца ввиду накопления вокруг него жидкости, гноя, крови, тромбов или газа как результат воспаления, травмы, разрыва сердца или диссекции аорты [81, 84]. Клинически у пациента с тампонадой определяются тахикардия, гипотензия, парадоксальный пульс, повышенное яремное давление, глухие тоны сердца, сниженный вольтаж электрокардиограммы с альтернативой, а для медленно нарастающей тампонады — увеличение тени сердца по рентгенограмме [81–84]. Ключевая диагностическая находка — парадоксальный пульс (обычно определяемый как снижение систолического артериального давления на вдохе более чем на 10 мм рт.ст. при спокойном дыхании). Парадоксальный пульс связан с увеличенной взаимозависимостью желудочков, развивающейся при тампонаде, когда общий объём камер сердца оказывается фиксированным, и любые изменения объёма в одной части сердца ведут к противоположным изменениям в другой (т.е., повышение венозного возврата при вдохе и наполнение правых камер при сниженном объёме в левых камерах и сниженном системном артериальном давлении). Выраженность гемодинамических нарушений зависит от скорости накопления и количества содержимого перикарда, растяжимости перикарда, давлений наполнения и подвижности камер сердца (Web рис. 3). Различные причины тампонады перечислены в таблице 9.

Ригидность перикарда определяет особенности развития тампонады как кривой давление-объём (напряжение-стресс): сначала происходит постепенный рост, затем почти вертикальный рост (Web рис. 3). Такой очень быстрый рост делает тампонаду феноменом “последней капли”: финальное изменение ведёт к критической компрессии сердца, а первое же ослабление при дренировании даёт самую высокую степень декомпрессии [80–84].

У пациента с клиническим подозрением на тампонаду нужно провести некоторые обязательные обследования. ЭКГ иногда показывает признаки перикардита, с особенно низким вольтажем QRS и электрической альтернативой. Оба признака, в общем, считаются связанными со сдавлением и подвижностью сердца. ЭхоКГ — наиболее информативный диагностический метод для выявления выпота в перикард и оценки его объёма, расположения и степени влияния на гемодинамику. Этот метод используется для визуализации при поведении перикардиоцентеза, с отличной безопасностью и эффективностью. Признаки тампонады можно выявить при ЭхоКГ: “болтание” сердца, ранний диастолический коллапс правого желудочка (ПЖ), поздний диастолический коллапс правого предсердия (ПП), аномальное движение межжелудочковой перегородки, повышенная дыхательная

вариабельность (>25%) скорости митрального тока, снижение на вдохе и повышение на выдохе прямого диастолического потока в лёгочных венах, дыхательная вариабельность объёмов желудочков, скорости потока в аорту (видимость парадоксального пульса по ЭхоКГ) и переполнение нижней полой вены [2, 3, 82, 84]. Методы КТ и МРС обычно не так доступны и чаще всего не нужны, если только нет возможности провести доплеровскую ЭхоКГ. Вентрикулография редко используется для диагностики тампонады. Она показывает изменения среднего диастолического давления и характерные дыхательные изменения давления в сердце, т.е. на вдохе повышение справа и соответствующее понижение слева — причина парадоксального пульса. Не считая тампонады с низким давлением, диастолические давления в сердце находятся в диапазоне 15–30 мм рт.ст.

Лечение тампонады включает в себя дренирование перикарда, предпочтительно — пункционным перикардиоцентезом, с флуороскопической или эхокардиоскопической визуализацией. У нестабильных пациентов оно должно быть выполнено немедленно. Дренирование может быть выполнено и хирургически, особенно в ситуациях вроде гнойного перикардита или в экстренных ситуациях с кровотечением в перикард. Рабочая группа ESC по заболеваниям перикарда и миокарда предлагает схему (Web рис. 4) для определения времени вмешательства и возможностей транспортировки пациента в специализированный центр [84]. Эта схема основана на экспертном мнении и требует дополнительной верификации, чтобы быть рекомендованной для клинического применения.

Рекомендации по диагностике и лечению тампонады сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациента с клиническим подозрением на тампонаду сердца, рекомендуется ЭхоКГ как метод первой линии для оценки размера, расположения и степени гемодинамического влияния выпота	I	C	
Неотложный перикардиоцентез или кардиохирургия рекомендуются для лечения тампонады	I	C	
Для определения времени для перикардиоцентеза рекомендуется обоснованная клиническая оценка, включая ЭхоКГ	I	C	
Может быть рассмотрена схема ведения для определения времени перикардиоцентеза (Web рис. 4)	IIb	C	
Вазодилататоры и диуретики не рекомендуются при наличии тампонады	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

3.7. Констриктивный перикардит

Констриктивный перикардит может возникнуть после практически любого патологического процесса в перикарде, но редко — после рецидивирующего перикардита [37]. Риск прогрессирования особенно зависит от этиологии: низкий (<1%) при вирусном и идиопатическом перикардите, промежуточный (2–5%) при иммунно-опосредованном и неопластическом, и высокий (20–30%) при бактериальном, особенно, гнойном [36]. Опубликован ряд клинических наблюдений крупных центров (Стенфорд, клиника Мейо, Кливлендская клиника, больница Грут Шур), сообщавших о случаях после перикардэктомии (Web рис. 4) [90–93]. Наиболее часто причинами были идиопатический или вирусный (42–49%), после кардиохирургии (11–37%), после лучевой терапии (9–31%) (обычно рак молочной железы или болезнь Ходжкина), при заболеваниях соединительной ткани (3–7%), постинфекционный (ТБ или гнойный перикардит — 3–6%) и более редкие случаи (опухоли, травмы, лекарственный, асбестоз, саркоидоз, уремический — <10%). ТБ сегодня редкая причина констриктивного перикардита в развитых странах, однако, основная — в развивающихся [93]. Тем не менее, это расстройство может распространяться в связи с миграцией из стран третьего мира, в том числе, лиц больных ВИЧ-инфекцией.

3.7.1. Клиническая картина

Констриктивный перикардит характеризуется нарушением диастолического наполнения желудочков ввиду патологии перикарда. Классическая клиническая картина характеризуется признаками и симптомами ПЖ-недостаточности с сохранением функции желудочков и отсутствии анамнеза или текущего заболевания миокарда. Пациенты жалуются на утомляемость, периферические отёки, нехватку воздуха, вздутие живота. Период между исходным воспалением перикарда и началом констрикции варьируется. Возможна прямая эволюция подострого/хронического перикардита в констриктивный перикардит [36]. Может развиваться венозный застой, гепатомегалия, появиться плевральный выпот и асцит. Гемодинамические нарушения могут быть усугублены систолической дисфункцией ввиду фиброза миокарда или атрофии в более запущенных случаях.

Хотя классические и далеко зашедшие случаи показывают выраженное утолщение перикарда с кальцинозом при хронических формах, констрикция может выявляться и при нормальной толщине перикарда примерно у 20% пациентов [94]. Перикардэктомия одинаково эффективна как у больных с утолщением перикарда, так и без утолщения.

Таблица 10

**Различие констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии:
краткий обзор признаков для дифференциального диагноза (адаптировано из Imazio et al. [51])**

Диагностическая оценка	Констриктивный перикардит	Рестриктивная кардиомиопатия
Данные осмотра	Признак Куссмауля, перикардиальный щелчок.	Шум регургитации, признак Куссмауля может быть, S3 (при выраженной).
ЭКГ	Низкий вольтаж, неспецифические изменения ST/T, мерцательная аритмия.	Низкий вольтаж, псевдоинфаркт, возможное расширение QRS, отклонение влево, мерцательная аритмия.
Рентген грудной клетки	Кальцификаты перикарда (1/3 случаев).	Нет кальцификатов.
Эхокардиография	- Отскакивание перегородки. - Утолщение и кальцификация перикарда. - Дыхательная вариабельность скорости митрального пика E >25% и вариабельность пика D на лёгочной артерии >20%. - В цветном М-режиме ускорение потока Vp >45 см/сек. - Тканевой доплер: пик e' >8 см/с.	- Малый левый желудочек с большим предсердием, возможно утолщение стенки. - E/A >2, короткое DT. - Нет значимых дыхательных колебаний митрального потока. - В цветном М-режиме ускорение потока Vp <45 см/сек. - Тканевой доплер: пик e' <8 см/с.
Катетеризация сердца	Признак "корня квадратного", обычно — равные диастолические давления в желудочках, взаимозависимость желудочков (т.е., индекс систолической площади >1,1). ^a	Выраженная систолическая гипертензия в ПЖ (>50 мм рт.ст.), диастолическое в левом превосходит диастолическое в правом (ЛКДД>ПКДД) в покое или во время нагрузки на 5 мм рт.ст. и более (ПКДД <1/3 ПСД).
КТ/МРС	Толщина перикарда >3-4 мм, кальцификаты перикарда (КТ), взаимозависимость желудочков (кино-МР в реальном времени).	Нормальная толщина перикарда (<3,0 мм), вовлечение миокарда по морфологическому и функциональному исследованиям (МРС).

Примечание: ^a — индекс систолической площади определялся как отношение площади области правого желудочка (мм рт.ст. х с) к площади области левого желудочка (мм рт.ст. х с) во время вдоха vs. во время выдоха [96].

Специфические диагностические ЭхоКГ-критерии для констриктивного перикардита недавно были предложены клиникой Мейо и включают: отскакивание межжелудочковой перегородки или сдвиг её с медиальным e' >8 см/с или с диастолическим отношением реверсии печёночных вен >0,78 (чувствительность 87%, специфичность 91%; специфичность может повыситься до 97%, если все критерии имеются, но со снижением чувствительности до 64% [95]).

Сокращения: ЭКГ — электрокардиограмма, КТ — компьютерная томография, МР — магнитно-резонансное исследование, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, ЛКДД — конечно-диастолическое давление в левом желудочке, ПКДД — конечно-диастолическое давление в правом желудочке, ПСД — систолическое давление в правом желудочке.

3.7.2. Диагностика

Диагноз констриктивного перикардита основывается на совокупности признаков и симптомов ПЖ-недостаточности и нарушенного диастолического наполнения ввиду констрикции сердца перикардом по данным хотя бы одного метода визуализации, включая ЭхоКГ [95], КТ, МРС, вентрикулографию [2, 3, 96]. Основной пункт дифференциальной диагностики — рестриктивная кардиомиопатия (табл. 10).

Рекомендации по диагностике констриктивного перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Трансторакальная ЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с подозрением на констриктивный перикардит	I	C	
Рентгенография грудной клетки (прямая и боковая проекция) с достаточными техническими характеристиками рекомендуется всем пациентам с подозрением на констриктивный перикардит	I	C	

КТ и/или МРС показаны как методы второй линии для оценки кальцификации (КТ), толщины перикарда, степени и распространения вовлечения перикарда	I	C	
Катетеризация сердца показана, когда неинвазивные методы диагностики не дают определённого диагноза констрикции	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца.

3.7.3. Терапия

Хотя главным методом в хронических ситуациях является хирургия, медикаментозная терапия может сыграть роль как минимум в трёх случаях. Во-первых, медикаментозная терапия специфической этиологии (например, туберкулёзного перикардита) может быть полезна для предотвращения прогрессирования заболевания в констриктивное. Противотуберкулёзные антибиотики могут существенно снизить риск констрикции с более чем 80% до менее чем 10% [79, 97].

Таблица 11

Определения и терапия основных констриктивных перикардиальных синдромов (адаптировано из Imazio et al. [51])

Синдром	Определение	Терапия
Преходящая констрикция (д.д. с перманентным констриктивным перикардитом, рестриктивной КМП).	Обратимый паттерн констрикции после спонтанного излечения или терапии.	Курс 2-3 мес. эмпирической противовоспалительной терапии.
Выпотно-констриктивный перикардит (д.д. с тампонадой сердца, констриктивным перикардитом).	Отсутствие падения в правом предсердии на 50% или до уровня ниже 10 мм рт.ст. после перикардиоцентеза. Можно диагностировать неинвазивно.	Перикардиоцентез, далее медикаментозная терапия. Для случаев персистирования — хирургия.
Хроническая констрикция (д.д. с преходящей констрикцией, рестриктивной КМП).	Сохраняющаяся констрикция после 3-6 мес.	Перикардэктомия, терапия для далеко зашедших случаев или при высоком риске хирургии или для смешанных форм с вовлечением миокарда.

Сокращения: д.д. — дифференциальный диагноз, КМП — кардиомиопатия.

Во-вторых, медикаментозная терапия (в основном, противовоспалительными препаратами) может разрешить транзиторную констрикцию, появляющуюся в 10–20% случаев в течение нескольких месяцев, обычно как временный феномен в период лечения перикардита [51, 98, 99]. Выявление высокого уровня СРБ и данные визуализации воспаления перикарда при помощи контраст-усиленной КТ и/или МРС могут быть полезны для идентификации пациентов с потенциально обратимыми формами констрикции, для которых эмпирическая и противовоспалительная терапия должна быть рассмотрена, поскольку может предотвратить необходимость перикардэктомии [100].

В-третьих, медикаментозная терапия является поддерживающей и направлена на контроль симптомов застоя в запущенных случаях и когда хирургия противопоказана или рискована. В таких ситуациях, медикаментозная терапия не должна влиять на срок хирургии, если вмешательство рассматривается, поскольку в далеко зашедших случаях смертность выше и при промедлении прогноз ухудшается [51].

3.7.4. Специфические формы

Классическое описание хронического перманентного констриктивного перикардита дополняется рядом специфических форм констриктивных синдромов (т.е., транзиторной констрикцией, выпотно-констриктивными формами). Определения, основной дифференциально-диагностический ряд и лечение основных форм констриктивного перикардита показаны в таблице 11 [51].

3.7.4.1. Транзиторный констриктивный перикардит

Временная форма констрикции обычно развивается вместе с перикардитом и небольшим выпотом, разрешаясь вместе с противовоспалительной терапией в течение нескольких недель [98, 99]. Типичное клиническое течение включает наличие острого воспалительного перикардита с констрикцией из-за воспаления, которая проходит, как только уменьшается

воспаление [98, 99]. Поэтому, если нет данных о том, что состояние хроническое (кахекия, мерцательная аритмия, дисфункция печени или кальциноз перикарда), пациенты с впервые выявленным констриктивным перикардитом, гемодинамически стабильные, должны получать пробную консервативную терапию в течение 2-3 мес. до постановки вопроса о перикардэктомии. Поскольку воспаление перикарда визуализируется на КТ и/или МРС, мультимодальные КТ и МРС могут быть значимыми для определения перикардиального воспаления [2, 3, 100].

3.7.4.2. Выпотно-констриктивный перикардит

У пациентов с констриктивным перикардитом полость перикарда обычно облитерирована. То есть, отсутствует даже нормальное количество жидкости. Однако в некоторых случаях выпот есть. В такой ситуации, сросшийся перикард не только ограничивает объём сердца, но подвергает выпот повышенному давлению, что ведёт к признакам, похожим на тампонаду. Такая комбинация называется выпотно-констриктивным перикардитом [101].

Выпотно-констриктивный перикардит довольно редок в развивающихся странах; опубликовано немного данных [101]. Большинство случаев такого перикардита в развитых странах идиопатические, что отражает вообще свойство заболеваний перикарда. Однако в развивающихся странах главная причина — ТБ [102]. Другие опубликованные случаи включают радиационное поражение, опухоли, химиотерапию, инфекции (особенно, ТБ и гнойные формы), послеоперационное поражение перикарда [102].

У пациентов с выпотно-констриктивным перикардитом обычно имеются симптомы выпота или констрикции, или и того, и другого. Диагноз зачастую становится понятен при перикардиоцентезе у пациентов по поводу исходно предполагаемой неосложнённой тампонаде [101]. По этим причинам рекомендуется мониторинг внутриперикардиального давления, давления в правых отделах сердца и системного артериального давления во время перикар-

диоцентеза, если это возможно. Постоянно повышенное давление в ПП после удачного перикардиоцентеза может быть связано с недостаточностью ПЖ или трикуспидальной регургитацией.

Тем не менее, неинвазивная визуализация может быть такой же полезной для диагностики выпотно-констриктивного перикардита [102]. Эпикардиальный листок перикарда, ответственный за констриктивный компонент процесса, утолщен не настолько сильно, чтобы это определялось методами визуализации. Но всё же тщательный поиск доплеровских признаков констрикции может быть сделан после перикардиоцентеза по поводу тампонады, и выпотно-констриктивный перикардит также может быть заподозрен в этих ситуациях, без мониторинга гемодинамики. Полезные данные можно получить при МРС. Полезность МРС при констриктивном поражении перикарда хорошо известна, давая возможность не только оценивать толщину перикарда, морфологию и функцию сердца, но также выявлять внутригрудные полостные образования, позволяя дифференцировать констриктивный перикардит и рестриктивную кардиомиопатию. Оценка синхронности желудочков при обычном спокойном дыхании в реальном времени на функциональном магнитном резонансе даёт точные данные о взаимовлиянии желудочков и положении перегородки [2, 3].

Поскольку сердце ограничено висцеральным, а не париетальным листком перикарда, выполнена должна быть висцеральная перикардэктомия. Но удалить висцеральный лист обычно трудно. Это требует точной диссекции маленькими фрагментами, пока не будет заметно улучшение подвижности желудочка. Потому перикардэктомия при выпотно-констриктивном перикардите должна выполняться только в центрах с опытом таких манипуляций [101].

3.7.4.3. Хронический констриктивный перикардит

Перикардэктомия — общепринятый стандарт лечения пациентов с хроническим констриктивным перикардитом, у которых сохраняются и выражены симптомы СН (NYHA III-IV). Но к оперативному лечению нужно относиться с осторожностью у пациентов с лёгким или же далеко зашедшим течением заболевания, а также при радиационной констрикции, при дисфункции миокарда или существенной дисфункции почек. Хирургическое удаление перикарда связано с операционной смертностью 6-12% [103-105]. Перикардэктомия должна быть настолько завершённой, насколько технически возможно, и должна выполняться опытными хирургами. При небольшом опыте в центре, целесообразно направлять пациента в учреждение с большим опытом такого вмешательства.

Состояние пациентов с констриктивным перикардитом “последней стадии” существенно не улуч-

шается после перикардэктомии, тогда как операционный риск слишком высок. Проявлением “последней стадии” служат кахексия, мерцательная аритмия, низкий минутный объём сердца (сердечный индекс <1,2 л/м²/мин) в покое, гипоальбуминемия ввиду протеиновой энтеропатии и/или нарушенной функции печени ввиду застоя или кардиального цирроза.

При наличии в анамнезе радиационного воздействия, долгосрочный прогноз плохой, так как вместе с заболеванием перикарда оно вызывает кардиомиопатию. Предикторы неблагоприятного жизненного прогноза — анамнез лучевого воздействия, ухудшение функции почек, повышение систолического давления в лёгочной артерии, аномальная систолическая функция ЛЖ, низкий уровень натрия в сыворотке и старший возраст. Кальций в перикарде не связан с изменениями продолжительности жизни [103-105]. Выживаемость после радикальной перикардэктомии у пациентов с Чайдл-Пью классом В или С (7 и более баллов) гораздо хуже, чем при Чайдл-Пью А. При многофакторном анализе оценка 7 и выше, анамнез облучения средостения, возраст и терминальная болезнь почек показаны как факторы повышенного риска смерти после радикальной перикардэктомии [106]. На этом основании, приемлемо использовать шкалу Чайдл-Пью для прогнозирования смертности у пациентов с констриктивным перикардитом после перикардэктомии.

Рекомендации по терапии констриктивного перикардита

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Ключевой метод лечения хронической перманентной констрикции — перикардэктомия	I	C	
Лекарственная терапия специфических перикардитов (т.е., туберкулёзного) рекомендуется для предотвращения прогрессирования констрикции	I	C	
Эмпирическая противовоспалительная терапия может быть рассмотрена в случаях переходящей или новой констрикции с сопутствующими данными за воспаление перикарда (т.е., повышение СРБ или усиление перикарда по КТ/МРС)	IIb	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

4. Сердечно-сосудистая визуализация и диагностика

4.1. Методы визуализации

4.1.1. Рентгенография грудной клетки

Хотя на рентгенограмме грудной клетки можно увидеть кальцификаты в перикарде (видимые как извитость теней разной плотности по самому краю срединной тени, особенно, в боковой проекции [107]), другие методы (т.е., КТ, ЭхоКГ) дают больше точности в оценке сердца и лёгких, давая информа-

цию также о размере сердца и наличии патологии лёгких (например, застоя, пневмонии, ТБ, рака), плевральном выпоте, увеличении объёма средостения.

4.1.2. Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ — метод первого выбора у пациентов с подозрением на заболевание перикарда, так как позволяет точно выявить выпот и тампонаду, как и оценить функцию желудочка при вовлечении миокарда [2, 3]. Хотя у пациентов с фибринозным острым перикардитом может быть нормальная эхокардиограмма, наличие выпота в перикард соответствует свойствам острого перикардита и является одним из его критериев [2, 5, 6, 10, 11]. ЭхоКГ может помочь дифференцировать острый перикардит и ишемию миокарда, благодаря исключению локальных нарушений сократимости при боли в грудной клетке. Правда, примерно у 5% пациентов с перикардитом и вовлечением в патологию миокарда могут быть изменения подвижности стенок сердца.

На практике, двухмерная ЭхоКГ с доплеровским исследованием экономически наиболее выгодна [48]. Выраженность выпота на двухмерной ЭхоКГ может быть оценена по конечно-диастолическому расстоянию и эконегативному пространству между эпикардом и париетальным перикардом: малое количество (<10 мм), умеренное (10–20 мм), выраженное (>20 мм) (Web рис. 2) [48].

В целях последующего контроля рекомендуется делать снимки и прикреплять их к заключению исследования. Выраженность выпота должна быть описана детально; не только объём, но и расположение каждого измерения. Ухудшение гемодинамики скорее связано со скоростью нарастания выпота, чем с его общим объёмом [48, 80].

Осумкованный выпот или выпот со сгустками крови (например, после операции) трудно диагностировать трансторакальным подходом и может потребоваться чреспищеводное исследование [3, 4]. Специфические признаки описаны в соответствующих подразделах.

4.1.3. Компьютерная томография

КТ следует рассматривать как ценный вспомогательный метод визуализации [3, 4, 41, 108, 109]. КТ — наиболее точная техника для обнаружения кальцинированных тканей [2, 3]. Современная мультidetекторная КТ соединяет в себе скорость получения данных, высокую контрастность и разрешение с прекрасной анатомической детализацией сердца и перикарда. Анатомическая область исследования может быть ограничена сердцем и перикардом (“сердечная КТ”), хотя для пациентов с неопластическими, воспалительными заболеваниями или патологией аорты целесообразно исследовать грудную клетку целиком, а также включить живот и малый таз [108, 109]. КТ с уменьшенной лучевой нагрузкой может применяться совместно с протективной предварительной ЭхоКГ-подготовкой [108, 109]. Хотя функциональные влияния заболевания перикарда на сердце могут быть оценены КТ, из-за значительного радиационного облучения, выбор ЭхоКГ и МРС более уместен для этого. Внутривенное введение йод-содержащих контрастов рекомендуется для повышения плотности крови и для выявления воспаления перикарда. Нормальный перикард визуализируется как тонкая изогнутая структура, окружённая низкой плотности тенью жира средостения и эпикарда, и имеющая толщину от 0,7 до 2 мм. Синусы перикарда и их соответствующие пазухи различимы, в том числе, когда содержат небольшие количества жидкости. Основ-

Таблица 12

Диагностический вклад различных методов визуализации при разных заболеваниях перикарда

	Эхокардиография	Компьютерная томография	Магнитно-резонансное исследование сердца
Острый перикардит	— норма у некоторых пациентов — утолщённые и гиперреактивные листки перикарда — вариабельность количества жидкости в перикарде — есть или нет фибринозные наложения — нарушения движения стенок при миоперикардите	— утолщённые листки видны лучше после введения контраста — нарушения, вовлекающие весь перикард — вариабельность количества жидкости в перикарде — есть или нет фибринозные наложения	— утолщённые листки перикарда — стойкое усиление перикарда после контрастирования гадолинием — вариабельность количества жидкости в перикарде — есть или нет фибринозные наложения — (субэпикардальное/среднее) усиление гадолинием миокарда при миоперикардите — на вдохе может быть уплощение перегородки на кино-МРС ввиду снижения подвижности перикарда
Рецидивирующий перикардит	— такие же находки, как при остром перикардите	— такие же находки, как при остром перикардите — возможно гетерогенное распределение ввиду фиброзных срастаний — нерегулярная линейность (фиброзная деформация)	— такие же находки, как при остром перикардите — возможно гетерогенное распределение ввиду фиброзных срастаний — нерегулярная линейность (фиброзная деформация)

Таблица 12. Продолжение

Констриктивный перикардит	— утолщённые гиперрефлективные листки перикарда — есть или нет жидкость — есть или нет асцит — расширение предсердий — на вдохе движение перегородки к левому желудочку, лучше видно в М-режиме — выраженная дилатация и отсутствие или сниженный коллапс НПВ и печёночных вен — преждевременное открытие лёгочного клапана — рестриктивный паттерн диастолического наполнения ЛЖ и ПЖ — >25% снижение скорости митрального втекания и >40% увеличение скорости трёхстворчатого на первом ударе после вдоха и противоположно при выдохе — нормальное или увеличенное ускорение раннего диастолического трансмитрального потока в цветном М-режиме — снижение скоростей в диастолу в печёночных венах, с большим обратным током — нормальная или увеличенная скорость на митральном кольце (>7 см/с) по тканевому доплеру — annulus reversus (è перегородки >è латерально)	— утолщённые листки с или без кальцификатов — утолщение может быть мягким или умеренным — нарушения обычно более выражены в основании желудочков (ПЖ>ЛЖ), атриовентрикулярных бороздах и предсердиях — возможно распространение фиброкальцинозного процесса на прилежащий миокард — компрессия содержимого сердца ригидным деформированным перикардом — аномальная форма желудочковой перегородки — расширенные предсердия, полые/печёночные вены, застой в печени — реверсия контраста в полых/печёночных венах — есть или нет плевральный выпот — есть или нет асцит — атипичная картина: • фокальные констриктивные формы, • выпотно-констриктивные формы	— утолщённые листки перикарда — кальцификаты не видны на МРС! — утолщение может быть мягким или умеренным — нарушения обычно более выражены в основании желудочков (ПЖ>ЛЖ), атриовентрикулярных бороздах и предсердиях — усиление гадолинием отражает текущее воспаление — возможное распространение фиброкальциноза на прилежащий миокард — компрессия содержимого сердца ригидным деформированным перикардом — расширенные предсердия, полые/печёночные вены — есть или нет плевральный выпот — есть или нет асцит — усиление сопряжения желудочков по кино-МРС и/или фазово-контрастному в реальном времени сканированию — фиброзное соединение листков перикарда по МРС-меткам — атипичная картина: • фокальные констриктивные формы, • выпотно-констриктивные формы
Выпот в полость перикарда	— накопление жидкости в сумке перикарда и/или синусах — эхопрозрачное пространство в перикарде во время всего сердечного цикла — распространённая жидкость — полуколичественная оценка тяжести выпота	— накопление жидкости в сумке перикарда и/или синусах — толщина перикарда >4 мм, рассматриваемая как ненормальное количество жидкости — позволяет запечатлеть фокальный выпот и точно оценить количество жидкости — природа жидкости, по плотности в единицах Хоунсфелда (НУ): • простой выпот — 0-20 НУ • белковый/геморрагический — >20 НУ • если очень высокие НУ, возможно попадание контраста в перикард (напр., при диссекции аорты) • хилоперикард — отриц. НУ значения • пневмоперикард — воздух (специальные параметры) — листки перикарда нормальной толщины, • если утолщены и усилены, подозревать воспаление • если утолщены и кальцинированы, исключать констриктивный перикардит — может ассоциироваться с тампонадой — КТ сердца может быть частью развёрнутого обследования, включая грудную клетку и живот	— накопление жидкости в сумке перикарда и/или синусах — толщина перикарда >4 мм, рассматриваемая как ненормальное количество жидкости — позволяет запечатлеть фокальный выпот и точно оценить количество жидкости — комбинирование последовательностей с разным "взвешиванием" даёт информацию о природе выпота — листки перикарда имеют нормальную толщину • если утолщены и усилены, подозревать воспаление — позволяет оценить остальные части сердца • характеристика миокарда (отёк, инфаркт, воспаление, фиброз) • функция миокарда/клапанов • паттерны втекания — может быть связано с тампонадой

Таблица 12. Продолжение

Тампонада сердца	— полуколичественная оценка тяжести выпота — распределение выпота — оценка влияния на гемодинамику — направление и контроль перикардиоцентеза — решение об удалении катетера	
------------------	--	--

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ЛЖ — левый желудочек, HU — единицы Хоунсфилда (Hounsfield), КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, НПВ — нижняя полая вена.

ные КТ-признаки при выпоте в перикард и при перикардите представлены в таблице 12 [41, 108, 109].

У пациентов с неоплазией вовлечение перикарда может возникнуть метастатически или при врастании опухоли напрямую. КТ важна для планирования лечения и наблюдения пациента. Диагностика (врождённых) кист перикарда — видимых как отграниченные жидкостной плотности структуры по левому и правому краю сердца, — как и дифференциальный диагноз других кистозных структур (как бронхогенные и кисты удвоения), обычно прост. Наконец, КТ может быть полезна для установки диагноза врождённого отсутствия перикарда, показывая изменённое расположение структур сердца сквозь дефект перикарда. КТ важна для предоперационного ориентирования у некоторых пациентов с констриктивным перикардитом, особенно, чтобы запечатлеть распространение кальцификатов, а также для пациентов с кардиоторакальной хирургией в анамнезе [109].

4.1.4. Магнитный резонанс сердца

За годы развития МРС из метода морфологической оценки превратился в серьёзный метод, позволяющий визуализировать и характеризовать ткань перикарда (и сердца) у пациентов с заболеваниями перикарда, оценивать последствия изменений перикарда во влиянии на функцию сердца и внутрисердечную гемодинамику [110, 111].

В целом, этот метод предпочтителен для оптимальной диагностики заболевания перикарда [112, 113]. Морфология сердца и перикарда оценивается в режиме T1 спиновое эхо, кровь тёмная (dark-blood T1-weighted fast spin-echo), или кино-градиентная МРТ светлая кровь (bright-blood cine steady-state free-precession). Кино-МРТ стала референсной процедурой для оценки и обчёта объёмов сердца, массы миокарда и функции желудочка. В режиме реального времени, эта последовательность может быть использована для оценки синхронизации желудочков по изменениям перегородки в ходе дыхательного цикла [109, 110]. Оценка ткани сердца и перикарда достигается в режиме T1 (тёмная кровь) или T2 (тёмная кровь) (T2-weighted short-tau inversion recovery

spin-echo imaging), кино-МРТ или T1-контрастная и/или поздняя контрастная визуализация после введения внутривенно парамагнетиков хелатов гадолиния [3, 4, 114]. Метод поздней контрастной визуализации хорошо подходит для выявления воспаления перикарда [114, 115].

Паттерны потока крови в желудочек и потока в венах также могут быть оценены фазово-контрастной визуализацией [111]. Подобно КТ, нормальный перикард выглядит на T1-изображении как тонкая низкоинтенсивная (“тёмная”) искривлённая структура, окружённая гиперинтенсивным (“ярким”) жиром средостения и эпикарда. В норме толщина перикарда варьируется от 1,2 до 1,7 мм. Характеристики визуализации выпота в перикард и при перикардите на МРС обобщены в таблице 12. Следует подчеркнуть, что МРС в состоянии чётко различить смешанные заболевания перикарда, в частности, смешанные формы воспаления (например, миоперикардит и перимиокардит), изменения перикарда после инфаркта миокарда (ИМ) [116, 117]. У пациентов с констриктивным перикардитом МРС особенно важен для диагностики нетипичной клинической картины, например, минимально утолщённого перикарда или выпотно-констриктивного перикардита, а также потенциально обратимых или транзиторных форм констриктивного перикардита, с усилением видимости листков перикарда при МР с поздним контрастированием [115, 118, 119]. В сравнении с КТ, МРС имеет преимущество в том, что даёт информацию с учётом гемодинамических последствий неполноценной работы перикарда в наполнении камер сердца [109-111], и имеет потенциал к визуализации фиброза и сращения листков перикарда [120].

У пациентов с врождённой патологией перикарда или опухолями, МРС разделяет преимущества КТ, но даёт лучше оценку структуре ткани, а также имеет возможность оценки функциональных последствий [121]. Более того, новые техники (например, диффузионно-взвешенный и динамический контрастный магнитный резонанс) открывают перспективы лучшей оценке тканей при опухолях перикарда [122].

4.1.5. Ядерная медицина

В некоторых случаях, позитрон-эмиссионная томография (ПЭТ) одна или в сочетании с КТ (ПЭТ/КТ) может быть показана для визуализации метаболической активности перикарда. Захват перикардом меток ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (ФДГ) у пациентов с солидными опухолями или лимфомами демонстрирует (злокачественное) вовлечение перикарда, предоставляя необходимые для диагностики данные [123]. Захват обычно интенсивен и зачастую ассоциирован с фокусом мягкотканого образования [124]. ПЭТ/КТ имеет ценность также в выявлении природы воспаления при перикардите. В частности, при туберкулёзном перикардите захват ФДГ выше, чем при идиопатических формах [125]. Тем не менее, дифференциация между доброкачественными и злокачественными заболеваниями перикарда, как и между физиологическим и патологическим захватом ФДГ сердцем на ПЭТ/КТ, остаётся сложной [123].

4.1.6. Вентрикулография

Вентрикулография не используется на постоянной основе для диагностики заболеваний перикарда, так как современные неинвазивные методы достаточно точны, чтобы провести дифференциальный диагноз пациенту с подозрением на заболевание сердца, вовлекающее перикард. Однако в некоторых ситуациях может быть полезна вентрикулография правых отделов. Ранее распознавание нарушенной гемодинамики, связанной с тампонадой сердца во время инвазивных вмешательств (т.е., эпикардиальной аблации, чрескожной имплантации аортального клапана, комплексных вмешательств ангиопластики или вмешательств, требующих транссептальной пункции) может помочь избежать серьёзных последствий для пациента. В дополнение, дифференциация между констриктивным перикардитом и рестриктивной кардиомиопатией иногда трудна и может потребовать инвазивной методики.

При тампонаде сердца кривая давления в ПП ослаблена или не имеет Y-нисходящей волны. Отсутствие Y-волны вторично к диастолическому выравниванию давлений в ПП и ПЖ, а также недостатку эффективного тока через трёхстворчатый клапан в раннюю фазу диастолы желудочков. Кроме того, может произойти выравнивание среднего диастолического давления в ПП, ПЖ и давления заклинивания лёгочных капилляров. Другие нарушения гемодинамики включают в себя повышение давления наполнения во всех четырёх камерах сердца, выход из фазы пикового систолического давления правого и ЛЖ, вариабельность пикового давления в аорте более чем 10-12 мм рт.ст. и снижение минутного объёма сердца [126, 127].

Дифференциация констриктивного перикардита от рестриктивной кардиомиопатии остаётся

сложной. Визуализация перикарда методами КТ или МРС может помочь выявить аномальный перикард. Но эти методы предоставляют анатомическую информацию, не всегда отражая патофизиологические процессы. Также, у пациентов с хирургически подтверждённым констриктивным перикардитом может быть перикард, нормальный по данным методов визуализации. Напротив, у пациентов может быть ненормальное утолщение перикарда и отсутствие констрикции, особенно, после радиационной терапии или кардиохирургического вмешательства. Классическое прямое измерение давления в предсердии показывает M-или W-образную кривую и кривую давления в ПЖ, как “корень квадратный”, отражая нарушение наполнения желудочка. Выравнивание конечного диастолического давления (обычно в пределах 5 мм рт.ст.) происходит между этими камерами при констриктивном перикардите, потому что пространство в утолщённом и малоподвижном перикарде ограничено. Систолическое давление в лёгочной артерии обычно нормальное при констрикции; повышение давления свидетельствует о рестриктивной кардиомиопатии [126].

Недавно был проверен новый гемодинамический параметр для дифференциации обоих состояний [96]. Это отношение систолического давления в ПЖ к давлению в левом — временная площадь под кривой во время вдоха vs. во время выдоха (“индекс систолической площади”). Индекс используется для измерения усиленного взаимодействия между желудочками. У пациентов с хирургически доказанным констриктивным перикардитом во время вдоха происходит увеличение площади под кривой давления в ПЖ в сравнении с выдохом. Площадь под кривой давления в ЛЖ снижается во время вдоха, в сравнении с выдохом. Напротив, у пациентов с рестриктивной кардиомиопатией по данным биопсии, происходит снижение кривой давления в ПЖ на вдохе, в сравнении с выдохом. Площадь под кривой ЛЖ не изменяется во время вдоха в сравнении с выдохом. Этот индекс систолической площади показал 97% чувствительности и 100% прогностической точности по выявлению пациентов с хирургически подтверждённым констриктивным перикардитом [96].

4.1.7. Сочетание методов визуализации

ЭхоКГ, КТ и МРС часто используются как дополняющие друг друга методики (табл. 13). Выбор одного или нескольких методов зависит от клинического контекста или состояния пациента. Современный подход к ведению больных с патологией перикарда должен включать объединение разных способов визуализации, чтобы повысить диагностическую точность и улучшить лечение пациентов [2, 3].

4.2. Общий подход к диагностике

В ведении синдромов поражения перикарда существует противоречие между необходимостью тщательного этиологического поиска и необходимостью госпитализации [1, 4, 6, 51]. Эпидемиологический фон обязателен для формулирования рационального экономически эффективного пути ведения пациента, и врач должен выявить причинные факторы, которые требуют прицельной терапии [4, 5, 51, 128-130]. Подход может отличаться во время клинических исследований, когда мы стремимся снизить число “идиопатических” случаев. Диагноз идиопатического — обычно диагноз исключения, подтверждаемый типичным клиническим течением.

На этой основе, аускультация, ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенография, обычные анализы крови, включая маркеры воспаления (т.е., СРБ или СОЭ) и поражения миокарда (КФК, тропонины), рекомендуются во всех случаях подозрения на перикардит. Другие методы исследования применяются в соответствии с особенностями этиологии и клинического течения заболевания [5, 6, 128-130].

Основные специфические причины перикардита, требующие исключения, это — бактериальный перикардит (особенно, туберкулёзный), неопластический перикардит и перикардит, связанный с системным заболеванием (Web табл. 5) [9, 77, 129-131]. Каждая из этих специфических причин имеет распространённость около 5% среди не отобранных случаев перикардита в развитых странах (Web табл. 5) [9, 77, 129-131], и частота повышается в случаях умеренного и выраженного выпота (Web табл. 3) [8, 74-78]. Появляется всё больше ятрогенных причин (чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), имплантация пейсмекера, катетерная абляция) [132]. Этиологический спектр отличается в развивающихся странах: преобладает ТБ (например, 70-80% всех случаев в Центральной Африке), часто ассоциированный с ВИЧ-инфекцией [52, 79].

Определённые клинические признаки в картине заболевания могут быть связаны с повышенным риском специфической этиологии (не вирусной или не идиопатической) и осложнениями во время наблюдения за пациентами (рецидивы, тампонада, констрикция). Они обозначаются как маркеры “высокого риска”, полезные для стратификации клинической ситуации по необходимости полного этиологического поиска и госпитализации у конкретного пациента (рис. 1, Web табл. 6) [8, 9]. Факторы, обозначаемые как “большие”, прошли валидацию в мультифакторном анализе, “малые” факторы основаны на экспертном соглашении и обзоре литературы [9]. Они исключительно теоретические по отношению к осложнениям и предлагаются для определения показаний к госпитализации и тщательного монито-

Таблица 13

Сравнение неинвазивных методов визуализации в изучении перикарда

	ТЭхоКГ	КТ	МРС
Технические аспекты			
Доступность	+++	++	+
Стоимость	Низ.	Сред.	Выс.
Длительность обследования (мин)	15-30	10	30-40
Безопасность	+++	+ ^a	++ ^b
Возможность мониторинга и доступность для пациентов	+++	++	±
Перикард			
Толщина перикарда	±	+++	+++
Кальцификация перикарда	+	+++	-
Воспаление перикарда	±	++	+++
Подвижность листков (слипание)	++	+	+++
Наличие выпота	++	+++	+++
Характеристика выпота	+	++	++
Объёмные образования перикарда	+	+ / ++	++ / +++
Направление при перикардиоцентезе	+++	-	-
Морфология сердца			
(Включая характеристики ткани)	++	++	+++
Функция сердца			
Систолическая	+++	++ ^c	+++
Диастолическая	+++	-	++
Движение перегородки (спаривание)	+++	±	+++
Дыхательные изменения	++	±	++

Примечание: “-” — невозможно или плохо, “+” — умеренно, “++” — хорошо, “+++” — отлично, ^a — ионизирующая радиация, потенциальная нефротоксичность контраста, аллергия на контраст, ^b — сложности с проведением при наличии металлических имплантов, клаустрофобии; проводится только при стабильной гемодинамике; потенциальная нефротоксичность контраста, ^c — для синхронизированного получения данных используется ЭКГ.

Сокращения: ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца.

ринга развития заболевания. Большие факторы включают лихорадку >38° С (отношение рисков (HR) 3,56), подострое течение (симптомы развиваются в течение дней или недель; HR 3,97), выраженный выпот (сепарация листков в диастолу >20 мм) или тампонаду (HR 2,15), неэффективность аспирина или НПВС (HR 2,50) [9]. Выраженный выпот и тампонада (HR 2,51), а также неэффективность аспирина и НПВС (HR 5,50), также обозначают повышенный риск осложнений во время наблюдения (рецидивы, тампонада, констрикция) [9]. Малые факторы включают ассоциацию перикардита с миокардитом, иммунодепрессию, травму и приём пероральных антикоагулянтов.

Для пациентов, имеющих предикторы плохого прогноза, большие или малые (рис. 1), обязательны госпитализация и полный этиологический поиск [5, 6, 8, 9, 128]. Напротив, когда эти негативные критерии отсутствуют, пациентов с низким риском специ-

Таблица 14
Исследования первого и второго уровня
при диагностике перикардита

Уровень	Исследование
1-й уровень (во всех случаях)	Маркеры воспаления (т.е., СОЭ, СРБ, лейкоциты крови). Функция почек и показатели печени, функция щитовидной железы. Маркеры повреждения миокарда (т.е., тропонины, креатинкиназа). ЭКГ ЭхоКГ Рентген грудной клетки
2-й уровень (если недостаточно 1-го уровня для диагноза)	КТ и/или МРС Анализ перикардального выпота после перикардиоцентеза или хирургического дренирования, в случае (1) тампонады, (2) подозрения на бактериальную природу, неопластическую, или (3) симптомные умеренные и выраженные выпоты, не отвечающие на обычную противовоспалительную терапию. Дополнительные исследования связаны со специфической этиологией в соответствии с клинической картиной (наличие критериев высокого риска).

Сокращения: СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, ЭКГ — электрокардиограмма.

Таблица 15
Основные анализы перикардального выпота

Метод	Анализ
Общая биохимия	Уровень белка >30 г/л, отношение белка выпот/сыворотка >0,5, ЛДГ >200 МЕ/л, отношение выпот/сыворотка >0,6 ^а , клетки крови
Цитология	Цитология (качество исследования выше, если больше количество жидкости, она центрифугирована и анализ выполнен быстро)
Полимеразная цепная реакция	На туберкулёз
Микробиология	Культура микобактерий, аэробные и анаэробные культуры

Примечание: ^а — высокие уровни белка и ЛДГ обычно интерпретируются как экссудат, как при плевральном выпоте, но это не было подтверждено для перикардального выпота.

Сокращения: ЛДГ — лактатдегидрогеназа, МЕ — международные единицы.

фической этиологии и осложнений можно вести амбулаторно [8]. Этот подход безопасен и не приводит к росту осложнений или новых неожиданных диагнозов, требующих специфического лечения [8, 9, 128].

Такой же подход полезен при работе с рецидивами; пациенты, в основном, могут получать амбулаторное лечение, если только нет предикторов плохого прогноза или специфическая причина не может быть исключена. С ясным диагнозом иди-

опатической этиологии и рецидивирующим течением при полностью свободных от симптоматики периодах вне рецидива, важно повторять поиск этиологического фактора во время каждого рецидива, если ясность не появляется благодаря новым клиническим признакам. Общая линия обследования с рекомендациями первого и второго ряда показана в таблицах 14–16.

Рекомендации по общему диагностическому поиску
при заболеваниях перикарда

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Во всех случаях подозрения на заболевания перикарда первым диагностическим подходом являются: — аускультация — ЭКГ — трансторакальная ЭхоКГ — рентгенография грудной клетки — обычные анализы крови, включая маркеры воспаления (т.е., СРБ и/или СОЭ), лейкоциты крови с формулой, функция почек и показатели печени, маркеры повреждения миокарда (КФК, тропонин)	I	C	
Рекомендуется искать независимые предикторы определимой и подтвержденной этиотропной терапии причины перикардита (т.е., бактериальной, неопластической, системной воспалительной). Основные факторы включают: — лихорадку >38° C — подострое течение (симптомы развиваются в течение нескольких дней или недель) — выраженный выпот (сепарация листков перикарда >20 мм) — тампонада — неэффективность аспирина и НПВС КТ и/или МРС рекомендуются как исследования второго уровня для диагностической работы с перикардитом	I	B	8, 9
Перикардиоцентез или хирургическое дренирование показаны при тампонаде сердца или подозрении на бактериальный и неопластический перикардит	I	C	
Чрескожная или хирургическая биопсия могут рассматриваться в некоторых случаях подозрения на неопластический и туберкулёзный перикардит	IIb	C	
Последующие исследования показаны у пациентов высокого риска (определяется как указано выше) в соответствии с клиническим состоянием	I	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, СРБ — С-реактивный белок, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, КФК — креатинфосфокиназа.

Таблица 16

Предлагаемая диагностическая программа при некоторых частых состояниях у пациентов высокого риска

Клиническое состояние	Тесты крови	Визуализация	Перикардиальный выпот ^a	Другое
Вероятно аутоиммунное поражение	— Антинуклеарные антитела, антинейтрофильные антитела, анти-экстрагируемые ядерные антигены (АПФ и 24-ч кальций мочи, если подозрение на саркоидоз) — Ферритин, если подозрение на болезнь Стила.	Рассмотреть ПЭТ, если подозревается артериит больших артерий (Хортон, Такаясу) или саркоидоз.		Консультация специалиста. Гиперэозинофилия (Чардж-Строс), ротовые и генитальные язвы (Бехчет); различие в давлении крови на двух руках (Такаясу), сухой глаз (Шёгрен, саркоидоз), макроглоссия (амилоидоз).
Вероятен туберкулёз	Тест выделения интерферона-гамма (т.е., Quantiferon, ELISpot и др.).	КТ грудной клетки	— Кислая окраска на бациллы, культура микобактерий. — ПЦР для генома Аденозин дезаминаза >40 мг/л, нестимулированный интерферон-гамма.	— Посев и ПЦР мокроты и других жидкостей. — Рассмотреть биопсию перикарда.
Вероятна опухоль	Специфические маркеры опухолей не специфичны или нечувствительны (СА 125 часто неспецифически повышен в крови, когда есть серозные выпоты).	КТ грудной клетки и живота, рассмотреть ПЭТ.	Цитология (диагностику улучшают большие объёмы, центрифугирование, быстрый анализ). Маркеры опухолей (напр., РЭА >5 нг/мл или CYFRA 21-1 >100 нг/мл).	Рассмотреть биопсию перикарда.
Вероятны вирусные инфекции	— Поиск генома ПЦР лучше серологии для большинства вирусов. ^b — Рассмотреть серологию HCV и ВИЧ		Поиск генома ПЦР специфических агентов, напр., энтеровирусов, аденовирусов, парвовируса В19, вируса герпеса 6 типа, Эпштейна-Барр. ^b	Консультация инфекциониста, если тесты положительны.
Вероятны бактериальные инфекции	— Посевы крови до антибиотиков — Серология по <i>Coxiella burnetii</i> , если подозрение на Ку-лихорадку — Серология по <i>Borrelia spp.</i> , если болезнь Лайма.	КТ грудной клетки	— Аэробные и анаэробные посевы — Глюкоза	Рассмотреть биопсию перикарда.
Вероятно аутовоспаление (периодические лихорадки)	Семейная средиземноморская лихорадка или синдром рецептора к фактору некроза опухоли.			Возможные признаки синдрома рецептора к фактору некроза опухоли и плохого ответа на колхицин.
Хронический выпот	Тиреотропный гормон. Функция почек.			Рассмотреть тесты по поводу опухолей и туберкулёза.
Вероятна констрикция	BNP (почти нормальный).	МРС, КТ грудной клетки, двухжелудочковая катетеризация.		Все тесты по подозрению на туберкулёз.

Примечание: ^a — рассмотреть сохранение стерильного образца для будущего анализа, ^b — см. раздел о вирусных перикардитах; в настоящее время эти исследования не имеют терапевтических и прогностических применений.

Тесты выделения интерферона-гамма цельной крови могут помочь в поиске инфекции микобактерией туберкулёза. Они не различают латентную инфекцию и заболевание.

Сокращения: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент, КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, ПЦР — полимеразная цепная реакция, BNP — мозговой натрий-уретический пептид, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, HCV — вирус гепатита С, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, РЭА — раковый эмбриональный антиген.

5. Специфическая этиология перикардиальных синдромов

5.1. Вирусный перикардит

5.1.1. Определение и клинический спектр

Большинство случаев острого перикардита в развитых странах относится к вирусной инфекции или аутореактивности [5, 6, 133–135].

Острый вирусный перикардит нередко проходит, как самостоятельно купирующееся состояние,

в основном, без осложнений [5, 6, 9, 36]. Однако его последствиями могут быть тампонада сердца, рецидивирование и, реже, констриктивный перикардит [36].

5.1.2. Патогенез

Кардиотропные вирусы могут вызвать воспаление в перикарде и миокарде через прямое цитолитическое или цитотоксическое действие (например, энтеровирусы) и/или через Т- и/или В-клеточные

иммунные механизмы (например, герпесвирусы). Персистирование нуклеиновых кислот вирусов без репликации в пери(мио)карде может поддерживать текущее воспаление и выпот через (ауто)иммунный процесс, направленный против специфических протеинов сердца ввиду молекулярной мимикрии [133].

5.1.3. Диагностика

Для определённости в диагнозе вирусного перикардита необходима тщательная работа по гистологической, цитологической, иммуногистологической и молекулярной диагностике образцов выпота и пери-/эпикардиальных биоптатов, полученных во время перикардиоскопии и позволяющих оценить возможные алгоритмы этиотропного лечения [133]. Напротив, серологические тесты оказались бесполезны в диагностике вирусного перикардита. Когда в сыворотке, появляются признаки повышенного синтеза провоспалительных цитокинов, в перикардиальном выпоте повышается уровень ФНО- α , сосудистого эндотелиального фактора роста, базового фактора роста фибробластов, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона-гамма (ИФГ), что говорит о локальной воспалительной реакции [134, 135]. Соответственно, нет корреляции между антивирусными антителами в сыворотке и выделением вируса из соскоба глотки или ректального мазка и положительной полимеразной цепной реакции (ПЦР) или гибридизации *in situ* для обнаружения кардиотропных вирусов в ткани или выпоте перикарда [136].

5.1.4. Выявление вирусных нуклеиновых кислот

В основном, при помощи количественного ПЦР-теста, в биоптатах эпикарда и перикарда, в перикардиальном выпоте у взрослых и детей с острым перикардитом, а также у пациентов с рецидивирующим и констриктивным перикардитом, были выявлены РНК и ДНК кардиотропных вирусов [133, 137]. Относительно РНК-вирусов, были выделены некоторые подтипы энтеровирусов, включая эховирусы и Коксаки групп А (А4, А16) и В (СВВ2, СВВ3, СВВ4) у пациентов с острым и с констриктивным перикардитом [137, 138]. Среди РНК-вирусов, вирусы гриппа А (например, H1N1, H5N1, H3N2) и изредка вирус чикунгунья, человеческий коронавирус NL-63, респираторный синцитиальный вирус и денге были заподозрены как этиопатогенетические агенты при перикардите.

В сравнении с РНК-вирусами, нуклеиновые кислоты ДНК-вирусов, включая парвовирус В19 и герпес-вирусы ((Эпштейна-Барра (ЭБВ), герпес-вирус 6 (ГВ6)) присутствуют в биоптатах перикарда и выпоте чаще и в большем количестве ДНК-копий [133]. Хотя парвовирус В19 с ДНК до 7×10^6 GE/Ig был выявлен, в основном, в ткани эпикарда, ЭБВ чаще всего обна-

руживался в перикардиальном выпоте [133]. ДНК вируса варицелла-зостер, вирус простого герпеса и аденовирусы лишь изредка выявляются при перикардите. Цитомегаловирусный перикардит, в основном, возникает при дефиците иммунитета и ВИЧ-инфекции [1]. В развивающихся странах с недостаточно развитой антиретровирусной терапией связанные с ВИЧ воспалительные реакции (зачастую, в связи с ТБ) перикарда и миокарда бывают довольно часто [139]. Однако на сегодняшний день такие исследования обычно не проводятся, поскольку малодоступны, дороги, инвазивны и сложны в выполнении.

5.1.5. Терапия

Острый вирусный перикардит обычно представляет собой самостоятельно проходящее заболевание, хорошо отвечающее на короткий курс НПВС с добавлением колхицина, особенно, для предотвращения рецидивов [4-6, 50, 58, 59]. Идентификация специфических вирусных признаков помогает понять механизмы патогенеза перикардита и может дать основание для индивидуализированного этиологически направленного специфического подхода к лечению, когда вирусная природа дифференцируется от аутореактивного воспаления [133]. Некоторые эксперты предлагают такое же противовирусное лечение, как при миокардите (ВВИГ при острой системной энтеровирусной инфекции, ЦМВ, ЭБВ и парвовирусом В19; перорально валганцикловир при ГВ6-перимиокардите, ИФН α при энтеровирусном перикардите) [133]. Однако эти способы лечения по-прежнему исследуются и используются редко. Рекомендуются привлекать инфекционистов. В итоге, нет терапии, достаточной для решения проблемы персистирования вирусов и сопутствующего воспаления, особенно, вызванного герпес-вирусами и парвовирусом В19 [133]. Важно, что при вирусном перикардите глюкокортикоиды обычно не показаны, так как они могут реактивировать многие вирусные инфекции, тем самым приводя к последующему воспалению.

Рекомендации по диагностике и лечению вирусного перикардита

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Для определённого ^д диагноза вирусного перикардита должна быть рассмотрена возможность всестороннего (т.е., гистологического, цитологического, иммуногистологического, молекулярного) исследования перикардиального выпота и пери-/эпикардиальных биоптатов	Ila	C	
Рутинная вирусная серология не рекомендуется, за исключением, возможно, ВИЧ и HCV	III	C	

Терапия кортикостероидами не рекомендуется для вирусного перикардита	III	C
--	-----	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — при отсутствии такого аргумента, следует применять термин “предполагаемый вирусный перикардит”.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, HCV — вирус гепатита С.

5.2. Бактериальный перикардит

Бактериальный перикардит встречается в практике сравнительно редко в развитых странах с низкой распространённостью ТБ. Туберкулёзный перикардит — наиболее частая форма, распространённая по всему миру и в развивающихся странах. Ниже будет обсуждаться эта форма и также гнойный перикардит, который менее распространён.

5.2.1. Туберкулёзный перикардит

Туберкулёзный перикардит встречается до 4% случаев заболеваний перикарда в развитых странах [5, 6, 52]. Напротив, ТБ является причиной клинически значимого перикардиального выпота у >90% ВИЧ-

инфицированных и 50-70% не-ВИЧ-инфицированных лиц, которые живут в развивающихся странах, где ТБ эндемичен [77]. Заболевание может развиваться в любом возрасте, и мужчины болевают чаще женщин [140]. Клиническая картина хронического сдавления сердца, маскирующегося под СН, наиболее часта [79, 93]. В клиническую картину входят перикардиальный выпот, выпотно-констриктивный перикардит и констриктивный перикардит [79]. При туберкулёзном перикардите смертность достигает 17-40% в течение 6 мес. от постановки диагноза [141]. Следует подчеркнуть, что большая часть информации по туберкулёзному перикардиту приходит из эндемичных регионов в развивающихся странах и по данным пациентов с нарушениями иммунитета. Применимость этих данных в Западном мире сомнительна.

5.2.1.1. Диагностика

Достоверный диагноз туберкулёзного перикардита основывается на наличии бациллы ТБ в перикардиальном выпоте или на гистологическом исследовании перикарда, методом культуры или ПЦР (Xpert MTB/RIF); “возможный” диагноз ставится,

Таблица 17

Пошаговый протокол исследования при подозрении на туберкулёзный перикардит и перикардиальный выпот

Шаг 1 Исходная неинвазивная оценка	- В 30% случаев рентгенография грудной клетки показывает изменения, похожие на ТБ лёгких - Эхокардиография: наличие массивного выпота с листовидной формой и толстая “кашеобразная” жидкость подозрительны на экссудат, но не специфичны только для ТБ - КТ и/или МРТ грудной клетки — альтернативные методы визуализации: поиск выпота в перикарде и утолщения (>3 мм), а также типичной средостенной и трахеобронхиальной лимфаденопатии (>10 мм, низкой плотности в центре, спаянные), с вовлечением внутригрудных узлов - Микробиология мокроты, аспират желудочного содержимого и/или моча на <i>Mycobacterium tuberculosis</i> у всех пациентов - Биопсия лестничных лимфоузлов, если есть лимфаденопатия, но недоступна перикардиальная жидкость - Туберкулиновый кожный тест не информативен у взрослых, независимо от фоновой распространённости ТБ - Если жидкость перикарда недоступна, возможен подсчёт по диагностической шкале, где 6 и более баллов высоко подозрительны на туберкулёзный перикардит лиц, живущих в эндемичных областях: лихорадка (1), ночные поты (1), потеря веса (2), уровень глобулинов >40 г/л (3) и лейкоцитоз крови <10х10⁹/л (3).
Шаг 2 Перикардиоцентез	- Терапевтический перикардиоцентез абсолютно показан при наличии тампонады - Диагностический перикардиоцентез следует рассмотреть для всех пациентов с подозрением на туберкулёзный перикардит, и с жидкостью выполняются следующие тесты: - Прямая инокуляция жидкости в двойную жидкую среду Кирхнера (или эквивалентную) для культуры <i>M. tuberculosis</i>. - Количественная полимеразная цепная реакция (Xpert MTB/RIF) для тестирования ядерных кислот <i>M. tuberculosis</i>. - Биохимические тесты для различения экссудата и транссудата (белок, ЛДГ выпота и сыворотки). - Анализ и подсчёт лейкоцитов, цитология: лимфоцитарный экссудат говорит в пользу туберкулёзного перикардита. - Непрямые тесты инфекции ТБ: интерферон-гамма, аденозин дезаминаза, лизоцим.
Шаг 3 Биопсия перикарда	“Терапевтическая” биопсия: как часть хирургического дренирования у пациентов с тампонадой сердца, накапливающейся после перикардиоцентеза или требующей открытого дренирования перикардиальной жидкости по причине повторения накопления жидкости или отсутствия ответа на эмпирическую терапию. - Диагностическая биопсия: в эндемичных по ТБ областях диагностическая биопсия не требуется до начала эмпирического противотуберкулёзного лечения. В неэндемичных областях диагностическая биопсия рекомендуется пациентам при течении заболевания более 3 нед. и без этиологического диагноза, полученного при помощи других тестов.
Шаг 4 Эмпирическая противотуберкулёзная терапия	- Эндемичный ТБ в популяции: пробная эмпирическая противотуберкулёзная химиотерапия рекомендуется для экссудативного выпота, после исключения других причин вроде опухолей, уремии, травмы, гнойного перикардита и аутоиммунных заболеваний. - ТБ не эндемичный в популяции: когда систематизированный поиск не даёт однозначности диагноза туберкулёзного перикардита, нет оснований начинать эмпирическую противотуберкулёзную терапию.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ТБ — туберкулез.

если есть данные за ТБ у пациента с перикардитом неясного происхождения, лимфоцитарным перикардальным экссудатом с повышенным нестимулированным уровнем ИФг, дезаминазы аденозина или лизоцима и/или достаточного ответа на противотуберкулёзную химиотерапию в эндемичных областях [79]. ИФг даёт более высокую точность в диагностике микробиологически подтверждённого ТБ, чем дезаминаза аденозина или ПЦР [142]. Протокол по оценке наличия туберкулёзного перикардального выпота представлен в таблице 17.

5.2.1.2. Ведение

Режим, включающий рифампицин, изониазид, пиразинамид и этамбутол, как минимум 2 мес., с переходом на изониазид и рифампицин (всего 6 мес. терапии) эффективен в лечении внелёгочного ТБ. Лечение 9 мес. и более не даёт лучших результатов и имеет недостатки в виде более высокой стоимости и риска плохой приверженности пациента [143].

Серьёзное потенциальное осложнение — трансформация в констриктивный перикардит. Констрикция обычно развивается в течение 6 мес. от начала заболевания выпотным перикардитом (выпотно-констриктивным перикардитом) [79]. Туберкулёзная констрикция перикарда почти всегда связана с утолщением перикарда. До появления эффективной противотуберкулёзной терапии, у 50% пациентов с выпотным туберкулёзным перикардитом развивался констриктивный. Основанное на рифампицине лечение снизило встречаемость констрикции до 17-40%. Достаточная антибактериальная терапия критически важна для предотвращения такого осложнения [79, 144]. В дополнение, риск констрикции могут снизить два вмешательства: во-первых, внутриперикардальное введение урокиназы [145] и, во-вторых, в протоколе IMP1 было показано, что добавление преднизолона в высоких дозах снижает частоту констриктивного перикардита на 46%, независимо от статуса по ВИЧ [97].

Добавление кортикостероидов (преднизолона) к терапии на 6 нед. имеет нейтральный эффект на общие исходы по смерти от всех причин, тампонаде с необходимостью перикардиоцентеза или констрикции; однако эта терапия была ассоциирована с повышенным риском ВИЧ-обусловленных злокачественных образований в группе лечения преднизолоном [97].

Дополнительная терапия стероидами связана со сниженной частотой констрикции перикарда и госпитализации. Положительные эффекты преднизолона на констрикцию и частоту госпитализации были одинаковы у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов. На этой основе, может быть разумно использовать дополнитель-

ную кортикостероидную терапию при туберкулёзном перикардите без ВИЧ-инфекции и избегать у ВИЧ-инфицированных ввиду онкологического риска [97].

Рекомендации по диагностике и лечению туберкулёзного перикардита и выпота

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Диагностический перикардиоцентез следует рассмотреть для всех пациентов с подозрением на туберкулёзный перикардит	IIa	C	
Внутриперикардальная урокиназа может быть рассмотрена для снижения риска констрикции при выпотном туберкулёзном перикардите	IIb	C	
У пациентов, живущих в не-эндемичских зонах, эмпирическая противотуберкулёзная терапия не рекомендуется, если тщательная диагностика не смогла установить диагноз туберкулёзного перикардита	III	C	
У пациентов, живущих в эндемичских зонах, эмпирическая противотуберкулёзная терапия рекомендуется для экссудативного перикардита, после исключения других причин	I	C	
Дополнительное назначение кортикостероидов может быть рассмотрено в ВИЧ-отрицательных случаях туберкулёзного перикардита; его не следует назначать при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзном перикардите	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Рекомендации по общему ведению констриктивного туберкулёзного перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Стандартная противотуберкулёзная терапия на 6 месяцев рекомендуется для предотвращения туберкулёзной констрикции перикарда	I	C	
Перикардэктомия рекомендуется, если состояние пациента не улучшается или ухудшается после 4-8 недель противотуберкулёзной терапии	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

5.2.2. Гнойный перикардит

5.2.2.1. Эпидемиология

Гнойный перикардит встречается редко, менее чем в 1% случаев [5, 6]. Согласно исследованиям в странах Западной Европы, наиболее часто его вызывают стафилококки, стрептококки и пневмо-

кокки, а ассоциированные поражения включают эмпиему (50%) или пневмонию (33%) [146]. У пациентов с иммунодефицитом или после торакальной хирургии чаще всего выделяются *Staphylococcus aureus* (30%) и грибки (20%) [147]. Также встречаются анаэробы из ротоглотки [148]. Распространение инфекции может быть гематогенным или по ретрофарингеальному пространству, клапанам сердца и из субдиафрагмальной области [149]. *Neisseria meningitidis* может влиять на перикард как через инициацию иммунно-ассоциированного стерильного выпота, так и через прямое инфицирование и гнойную реакцию. Современная эпоха ятрогенной и ВИЧ-связанной иммуносупрессии демонстрирует и более экзотические виды микроорганизмов.

5.2.2.2. Диагностика

Гнойный перикардит редок и обычно манифестирует как серьёзное лихорадочное заболевание. Он может сопровождать сепсис [146-149]. Подозрение на гнойный перикардит — показание к экстренному перикардиоцентезу [1, 5, 12] с диагностической целью. Жидкость может быть явно пурulentной. Низкое отношение глюкозы перикарда к сыворотке (в среднем 0,3) и повышение количества лейкоцитов в жидкости перикарда с высокой долей нейтрофилов (среднее число клеток 2,8/мкл, 92% нейтрофилов) отличает гнойную форму от туберкулёзной (отношение глюкозы 0,7, число клеток 1,7/мкл, 50% нейтрофилов) и от неопластической (отношение глюкозы 0,8, число клеток 3,3/мкл, 55% нейтрофилов) [150]. Жидкость должна быть отправлена на исследование бактериологии, грибов и туберкулёза; соответственно клинической картине, следует собрать образцы крови для бактериологии [12].

5.2.2.3. Ведение

Гнойный перикардит требует агрессивного ведения, так как без лечения смертелен, а при адекватной терапии в 85% случаев показано выздоровление и хороший долгосрочный прогноз [50, 146]. Внутривенная антимикробная терапия должна быть начата эмпирически до получения результатов посевов. Критически важно дренирование. Гнойные выпоты обычно осумковываются и имеют тенденцию быстро накапливаться. Внутриперикардальный тромболизис — возможный путь борьбы с осумковыванием выпота для достижения адекватного дренирования, пока принимается решение о хирургическом лечении [151]. Может быть полезна подмечевидная перикардостома и промывание полости перикарда [1]. Это даёт более полный дренаж выпота, так как осумкование может быть разрешено вручную.

Рекомендации по диагностике гнойного перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Неотложный перикардиоцентез рекомендуется при диагнозе гнойного перикардита	I	C	
Рекомендуется, чтобы перикардальный выпот был отправлен на бактериологическое, грибковое и туберкулёзное исследование; взята кровь для посева	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Рекомендации по терапии гнойного перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется эффективный дренаж перикарда	I	C	
Введение внутривенно антибиотиков показано	I	C	
Следует рассмотреть подмечевидную перикардиотомию и промывание полости перикарда	IIa	C	
Следует рассмотреть внутривнутриперикардальный тромболизис	IIa	C	
Следует рассмотреть перикардэктомию по поводу плотных сращений, осумкованного или плотного гнойного выпота, повторной тампонады, сохраняющейся инфекции и прогрессирования в констрикцию	IIa	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

5.3. Перикардит при почечной недостаточности

Заболевания почек и в целом болезнь почек последней стадии (БППП) связаны с возможным вовлечением перикарда [152]. При уремии описано три патологических состояния: уремический перикардит (до начала диализной терапии и в течение 8 нед. после начала); диализный перикардит (после стабилизации на диализе, обычно 8 и более недель от его начала) [153]; и очень редко констриктивный перикардит. В мире частота встречаемости перикардита при БППП снизилась примерно до 5% у тех, кто начинает диализ [152]. Частота диализного перикардита варьируется от 2 до 21%, но свежих данных немного.

Вовлечение перикарда в БППП обычно проявляется острым перикардитом и хроническим перикардальным выпотом, не так часто встречается как хронический констриктивный перикардит. Типичные признаки этой формы перикардита включают невысокую частоту плевритических болей в груди (до 30% пациентов бессимптомны) и отсутствие изменений на ЭКГ в большинстве случаев, возможно из-за отсутствия вовлечения в воспаление миокарда [152-154].

154]. Пациенты с БППП гораздо чаще страдают от хронического выпота, связанного с постоянной перегрузкой объёмом [152]. Не все выпоты являются результатом воспалительного процесса, и нормальный объём жидкости в перикарде больше у стабильных диализных пациентов, чем у здоровых [155]. С развитием почечно-замещающей терапии, встречаемость гемодинамически значимого выпота стала снижаться [152, 156, 157]. Наиболее возможная причина уремического перикардита — задержка токсических метаболитов [152, 157]. Поскольку выпот у уремических пациентов часто содержит кровь, следует внимательно оценить и по возможности избегать антикоагулянтов у пациентов, которым начинает проводиться диализ [152, 157].

Рекомендации по ведению перикардита при заболевании почек

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Следует рассмотреть диализ при уремическом перикардите	IIa	C	
Следует рассмотреть интенсификацию диализа, если при адекватном диализе у пациента развивается перикардит	IIa	C	
При отсутствии ответа, у пациентов на диализе, следует рассмотреть аспирацию и/или дренирование перикарда	IIb	C	
НПВС и кортикостероиды (системно или интратрикардиально) следует рассмотреть, если интенсивный диализ неэффективен	IIb	C	
Колхицин противопоказан пациентам с перикардитом и тяжёлым нарушением почек (Web табл. 18)	III	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

5.4. Вовлечение перикарда при системных аутоиммунных и аутовоспалительных заболеваниях

Вовлечение перикарда при системной аутоиммунной патологии может быть симптомным (перикардит и клинически выраженный выпот) или бессимптомным (обычно — выпот), и, в общем, отражает степень активности основного заболевания [45]. Примерно 5-15% пациентов с острым или рецидивирующим перикардитом могут иметь системное аутоиммунное заболевание, скрытое или выраженное (табл. 1, Web табл. 5) [9, 77, 129-131]. Вовлечение перикарда характерно для системной красной волчанки, синдрома Шёгрена, ревматоидного артрита и склеродермии, но может происходить и при системных васкулитах, синдроме Бехчета, саркоидозе и воспалительных заболеваниях кишечника. Вовлечение перикарда редко оказывается манифестацией заболевания.

У большинства пациентов основное состояние уже бывает диагностированным по классическим симптомам и признакам. Сопутствующее воспаление миокарда может усложнять симптоматику и должно быть исключено. Если клинические признаки предполагают системное аутоиммунное заболевание, обязательен целенаправленный этиологический поиск в команде со специалистами. Лечение должно быть направлено на контроль основного заболевания [45].

Особую подгруппу составляют больные, страдающие периодической лихорадкой. Это генетическое расстройство, связанное с мутацией генов, вовлечённых в регуляцию воспалительного ответа, без участия специфических Т-клеток или антител [158-161]. Эти расстройства обычно выявляются в детской популяции, хотя у некоторых людей манифестация происходит во взрослом возрасте. Наиболее частое подобное расстройство — семейная средиземноморская лихорадка (FMF), при которой эпизоды серозитов длятся 1-3 дня, и ассоциированный с рецептором ФНО синдром (TRAPS), когда эпизоды длятся неделями. Мутации, связанные с рецидивирующим перикардитом, редки при рецидивирующем перикардите [158-161]. Эти состояния характеризуются повышенной экспрессией ИЛ-1 [161]. Для родственников таких пациентов, для семейного развития перикардита, был показан уровень в 10% [162-164]. Эти данные предполагают генетическую предрасположенность у, как минимум, подгруппы пациентов; следует иметь в виду консультацию генетика. Встречаемость перикардита и периодической лихорадки в семейной истории, плохой ответ на колхицин, а также необходимость приема иммуносупрессивных препаратов, являются подсказками о наличии аутовоспалительной патологии [160]; в частности, при таких условиях, следует назначить анти-ИЛ-1 или анти-ФНО средства [31, 32, 160].

5.5. “Синдромы после поражения сердца”

Понятие “синдромов после поражения сердца” (СППС) — это общий термин для группы воспалительных перикардиальных синдромов, включающих перикардит после ИМ, пост-перикардитомический синдром (ПТС) и посттравматический перикардит (как ятрогенный, так и нет) [132]. Такие синдромы, как предполагается, имеют аутоиммунный патогенез, связанный с начальным некрозом миокарда (поздний постинфарктный перикардит или синдром Дресслера), хирургической травмой (ПТС), случайной травмой груди (травматический) или ятрогенной травмой с или без кровотечения (перикардит после инвазивных вмешательств на сердце) [131]. Иммунный патогенез поддерживается латентным периодом около нескольких недель до появления первых манифестаций и ответа на противовоспалительную терапию (НПВС, кортикостероиды, колхицин) с возмож-

ностью рецидивов. Кровотечение в перикард и рассечение плевры — триггеры синдрома [165, 166]. Некоторые формы, например, синдром Дресслера, стали редкими с развитием ранней реперфузионной терапии ИМ; однако он может развиваться в случаях даже минимального кровоизлияния в перикард [167].

5.5.1. Определение и диагностика

Согласно диагностическим критериям ПТС [168-170], диагноз СППС может быть поставлен после повреждения сердца на основании клинических критериев: (1) лихорадка без выясненных причин; (2) перикардитическая или плевритическая боль в груди; (3) шумы перикарда или плевры; (4) данные за выпот в перикард и/или (5) плевральный выпот с повышением СРБ. Должны иметься хотя бы два из пяти критериев. Целесообразность разработки специальных критериев вместо принятия тех же критериев, что и для перикардитов, связана с тем, что эти синдромы могут иметь сопутствующее плевроперикардальное вовлечение и возможные лёгочные инфильтраты, а не только перикардит [170]. Более того, часто сложно дифференцировать СППС и просто механические последствия хирургии (как выпот в перикард или плевру). Необходимы данные за воспалительную активность, чтобы поставить диагноз. Минимальный диагностический поиск у пациента с подозрением на СППС включает осмотр, ЭКГ, ЭхоКГ, торакальный ультразвук и/или рентгенографию [132, 165]. Поэтому ЭхоКГ рекомендуется при подозреваемых ятрогенных осложнениях после сердечно-сосудистого вмешательства [2, 3, 132].

5.5.2. Ведение

Лечение СППС основано на эмпирической противовоспалительной терапии и может улучшить срок ремиссии и снизить риски рецидивов [171]. Такая же терапевтическая схема, как для перикардита, эффективна и для всех этих форм, включая перикардит после ИМ (табл. 3). Колхицин не рекомендуется для послеоперационного выпота при отсутствии системного воспаления [172-174]. Так же, как НПВС не назначаются при бессимптомных послеоперационных выпотах, так и это лечение может быть ассоциировано с повышенным риском побочных эффектов, связанных с НПВС [173, 174].

5.5.3. Профилактика

Ряд профилактических стратегий опробован в исследованиях в отношении аспирина [175], метилпреднизолона [176], дексаметазона [177] и колхицина [168, 169, 172]. Четыре контролируемых протокола по первичной профилактике ПТС были включены в систематический обзор 894 пациентов; три из них были РКИ. Сравнение групп лечения проходило по колхицину против плацебо (два РКИ с 471 паци-

ентом), метилпреднизолону против плацебо (одно РКИ с 246 детьми) и аспирина против контроля (одно нерандомизированное исследование с 177 детьми). Мета-анализ показал, что только колхицин связан с пониженным риском ПТС (отношение шансов (ОШ) 0,38). Данные по метилпреднизолону (ОШ 1,13) и аспирина (ОШ 1,00) были отрицательными [178]. Исследование CORPS-2 (Колхицин для профилактики пост-перикардитического синдрома и послеоперационной мерцательной аритмии) подтвердило общую эффективность периоперационного применения колхицина, но также обнаружило связь с желудочно-кишечными побочными действиями [172], по сравнению с послеоперационным применением колхицина [169]. Колхицин не рекомендуется для периоперационного лечения и профилактики послеоперационного выпота в случае отсутствия системного воспаления [172]. В другом исследовании [177] высокая доза дексаметазона (1 мг/кг однократно интраоперационно) не была эффективна в предотвращении ПТС или осложняла ПТС.

5.5.4. Прогноз

Несмотря на ограниченное число опубликованных данных, прогноз ПТС обычно хороший [178]. Очень мало данных доступно по другим формам СППС. В самой большой опубликованной серии случаев у пациентов с ПТС после операции на сердце [166] частота осложнений была низкой: <4% для рецидивов, <2% для тампонады и не было случаев констрикции, хотя время госпитализации могло быть продлённым. Однако развитие констриктивного перикардита отмечено примерно в 3% случаев [36].

5.5.4.1. Перикардит после ИМ

После острого ИМ возможно три основных перикардиальных осложнения: (1) выпот, (2) ранний инфаркт-ассоциированный перикардит (зачастую называемый как ранний постинфарктный перикардит, обычно через несколько дней после ИМ) и (3) поздний перикардит или СППС (Дресслер) (обычно 1-2 нед. после ИМ).

Ранний постинфарктный перикардит обычно развивается вскоре после ИМ и проходит. Это осложнение стало редким после распространения первичного ЧКВ и обычно связано с поздней реперфузией или её безуспешностью [167]. Диагностические критерии не отличаются от таковых для острого перикардита. Изменения на ЭКГ обычно перекрываются инфарктными изменениями. Однако подъём сегмента ST может оставаться с сохранением положительных Т-зубцов, так как Т могут стать опять положительными после инверсии. ЭхоКГ должна быть выполнена у пациентов с подозрением на пост-ИМ перикардиальный выпот. МРС может использоваться для демонстрации сопутствующего воспаления пери-

карда [179]. Пациенты с выпотом после ИМ более 10 мм должны быть обследованы на предмет текущего разрыва [180, 181]. Лечение в целом поддерживающее, так как большинство случаев проходят сами. Однако в некотором количестве случаев могут нарастать симптомы, которые потребуют терапии. Для этих больных следует рассмотреть аспирин плюс колхицин.

Поздний пост-ИМ перикардит (синдром Дресслера) редок (<1%) в эпоху первичных ЧКВ и может отражать больший размер ИМ и/или позднюю реперфузию [167]. Диагностика и лечение такие же, как рекомендуется для СППС.

Хотя перикардит связан с более серьёзным размером инфаркта, внутрибольничная и 1-летняя летальность и большие нежелательные сердечно-сосудистые явления были одинаковы у пациентов с или без перикардита. Вовремя сделанное ЧКВ может снизить частоту возникновения пост-ИМ перикардитов. Ранний пост-ИМ перикардит остаётся маркером большего объёма инфаркта, но без определённой диагностической значимости [167].

5.5.4.2. Послеоперационный выпот

Послеоперационные перикардальные выпоты происходят относительно часто после операций на сердце. Обычно через 7-10 дней они исчезают, но иногда сохраняются дольше и могут быть опасными. Ранние послеоперационные накопления в перикарде должны оцениваться в клиническом контексте конкретного больного. Они асимптомны у 22% пациентов в течение 2 нед. после кардиохирургии [182]. Прогноз хороший для умеренных выпотов, возникающих примерно в двух третях случаев, но умеренные и выраженные выпоты (одна треть) могут привести к тампонаде примерно в 10% случаев в течение 1 месяца после кардиохирургии [182, 183]. Как было показано в исследовании POPE (Post-Operative Pericardial Effusion), лечение этих бессимптомных выпотов диклофенаком было безуспешным, и может быть ассоциировано с повышенным риском побочных эффектов, связанных с НПВС [173]. Напротив, тампонада, появляющаяся в первые часы после операции, обычно связана с кровоизлиянием в полость перикарда, что требует повторного хирургического вмешательства.

Рекомендации по ведению и предотвращению связанных с повреждением сердца синдромов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Противовоспалительная терапия рекомендуется пациентам с синдромами после повреждения сердца для ускорения ремиссии и снижения рецидивирования	I	B	171

Аспирин ^d рекомендуется как препарат первого выбора для противовоспалительной терапии перикардита после ИМ и у пациентов, уже получающих антитромбоцитарную терапию	I	C	
Колхицин в добавлении к аспирину или НПВС следует рассмотреть в терапии посттравматического синдрома, как при остром перикардите	Ila	B	58
Колхицин следует рассмотреть после кардиохирургии в дозах по массе тела (т.е., 0,5 мг один раз в день при массе до 70 кг, и 0,5 мг дважды в день при массе выше 70 кг) и без нагрузочной дозы для предотвращения постперикардитомического синдрома, если нет противопоказаний и если он переносится. Превентивный приём колхицина рекомендуется в течение 1 мес.	Ila	A	168, 169
Тщательное наблюдение после посттравматического поражения сердца следует рассмотреть для исключения возможного развития констриктивного перикардита с ЭхоКГ каждые 6-12 мес. в соответствии с клиническими признаками и симптомами	Ila	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

5.6. Травматический перикардальный выпот и гемоперикард

Любое вмешательство на сердце (например, ЧКВ, имплантация электрода водителя ритма, радиочастотная абляция) могут привести к гемоперикарду и тампонаде сердца ввиду перфорации артерии или камеры сердца. Вызванный травмой выпот в перикарде входит в расширенное понимание СППП [132]. Однако в случае выраженной травмы груди, осложнённой тампонадой сердца, величина травмы — основная причина синдрома. Диагностика включает в себя наличие анамнеза травмы груди как триггера синдрома, а также признаки и симптомы перикардита (т.е., боль в груди, шумы, диспноэ, небольшая лихорадка) и маркеры воспалительной реакции (т.е., повышенный СРБ, лейкоцитоз, СОЭ). ЭКГ обычно используется для исключения ИМ как возможной причины перикардита. Рентгенография грудной клетки может помочь обнаружить кардиомегалию и плевральный выпот. Трансторакальная ЭхоКГ используется для обнаружения наличия, размера и гемодинамической значимости перикардального выпота. Недавнее РКИ показало, что использование только трансторакальной ЭхоКГ улучшало показатели времени от места травмы до операционной и снижало смертность [184].

Потому лечение различается в зависимости от тяжести симптоматики. При посттравматическом

перикардите без признаков нарушения гемодинамики лечение основано на эмпирической противовоспалительной терапии и добавлении колхицина, который показал безопасность и эффективность в предотвращении перикардита [57]. В жизнеугрожающих ситуациях проникающей травмы сердца и грудной клетки, рекомендуется экстренная торакотомия для улучшения показателей выживаемости, вместо классической стратегии первичного перикардиотомии, предваряющего хирургическое вмешательство [185, 186]. Обычно производится антеролатеральная торакотомия, которая делает перикардиотомию возможной с эффективным разрешением тампонады и прямым массажем сердца при необходимости.

В случае диссекции аорты с гемоперикардом и подозрением на тампонаду сердца, экстренная трансторакальная ЭхоКГ и КТ должны быть выполнены для подтверждения диагноза. В таком случае, можно применить контролируемое дренирование гемоперикарда в небольших количествах, чтобы временно стабилизировать пациента и добиться артериального давления примерно 90 мм рт.ст. [187].

Рекомендации по ведению травматического перикардиального выпота и гемоперикарда при диссекции аорты

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Неотложная визуализация (трансторакальная ЭхоКГ или КТ) показана пациентам с анамнезом травмы грудной клетки и артериальной гипотонией	I	B	184
Немедленная торакотомия показана при тампонаде сердца вследствие проникающей травмы сердца и грудной клетки	I	B	185
При диссекции аорты с гемоперикардом, следует рассмотреть контролируемый перикардиальный дренаж очень маленькими порциями для временной стабилизации состояния пациента — поддержания артериального давления на уровне примерно 90 мм рт.ст.	IIa	C	
Перикардиотомия как мост к торакотомии может быть рассмотрен при тампонаде сердца ввиду проникающей травмы сердца и грудной клетки	IIb	B	185

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

5.7. Вовлечение перикарда при неопластической патологии

Дифференциальная диагностика злокачественных процессов и других причин перикардитов особенно значима с помощью методов визуализации, например КТ, а также цитологии перикардиальной жидкости и иногда биопсии. Первичные опухоли

перикарда, как доброкачественные (липомы, фибромы), так и злокачественные (мезотелиомы, ангиосаркомы, фибросаркомы), очень редки [188, 189]. Мезотелиома, наиболее частая злокачественная опухоль, почти всегда неизлечима. Наиболее частые вторичные опухоли включают рак лёгкого, рак молочной железы, меланому, лимфомы и лейкемии. Злокачественные перикардиальные выпоты могут быть малыми, умеренными и большими, с неизбежной тампонадой (частые рецидивы) или констрикцией; они даже могут стать первым проявлением злокачественного новообразования [190]. Диагноз основан на подтверждении злокачественной инфильтрации перикарда [188, 189]. К слову, почти у двух третей пациентов с доказанной опухолью перикардиальный выпот вызывается не ею, а, например, лучевым перикардитом, другими методами лечения или оппортунистическими инфекциями [189]. Рентген грудной клетки, КТ, ПЭТ или МРС могут показать расширение средостения, массивные образования и плевральный выпот. Анализ перикардиальной жидкости или эпикардиальная биопсия необходимы для подтверждения злокачественного заболевания перикарда [188-191].

Диагностическая необходимость измерения опухолевых маркеров остаётся под вопросом: раковый эмбриональный антиген, CYFRA 21-1, нейрон-специфическая енолаза, CA-19-9, CA-72-4, SCC, GATA3 и сосудистый эндотелиальный фактор роста могут быть полезны, но ни один из них не был доказанно точным в различении злокачественных и доброкачественных выпотов [192, 193]. Мутация рецептора эпидермального фактора роста должна быть оценена, поскольку имеет прогностическое значение у пациентов со злокачественным выпотом в перикард при наличии лёгочной аденокарциномы [194] с целью оценки лечения.

Лечение тампонады сердца — показание класса I для перикардиотомии. Рекомендуются следующие шаги в случаях выраженных и предполагаемых злокачественными выпотов с тампонадой: (1) системное противоопухолевое лечение как базовая терапия [189], (2) перикардиотомия для снижения симптомов и установления диагноза и (3) внутривнутриперикардиальное введение цитостатических/склерозирующих препаратов для предотвращения рецидивов. Дренирование перикарда рекомендуется всем пациентам с большими выпотами ввиду высокой частоты рецидивов (40-70%) [193-196]. Предотвращение рецидивов может быть достигнуто внутривнутриперикардиальным введением склерозирующих и цитостатических средств [197-204]. Внутривнутриперикардиальное лечение должно быть связано с типом опухоли: цисплатин был наиболее эффективен при вовлечении перикарда в течение рака лёгкого [200, 204], а тиотепа был более эффективен при раке молочной

железы с метастазами в перикард [197, 198]. Тетрациклины как склерозирующие средства также позволяют контролировать злокачественный выпот в перикард примерно в 85% случаев, но побочные эффекты и осложнения довольно часты: лихорадка (19%), боль в груди (20%) и предсердные аритмии (10%) [189, 199]. Лучевая терапия очень эффективна (93%) в контроле злокачественных выпотов у пациентов с радиационно-чувствительными опухолями (лимфомы, лейкемии). Однако лучевая терапия сердца может вызвать миокардит и перикардит [189]. Перикардиотомия показана, если перикардиоцентез не может быть выполнен [205]. Это вмешательство возможно под местной анестезией, но осложнения включают повреждение миокарда, пневмоторакс и смерть [189, 205]. Хирургическая перикардиотомия не улучшает клинических исходов в сравнении с перикардиоцентезом и связана с более высокой частотой осложнений [202]. Плевроперикардиотомия позволяет проводить дренирование злокачественной перикардальной жидкости в плевральную полость. Это связано с более высокой частотой осложнений и не даёт преимуществ перед перикардиоцентезом и перикардиотомией. Перикардэктомия показана редко, обычно при констрикции перикарда или осложнениях предыдущих вмешательств [189]. Чрескожная баллонная перикардиотомия даёт прямое сообщение между плеврой и перикардом, что обеспечивает дренирование жидкости в плевральную полость: при выраженном перикардальном выпоте и повторяющейся тампонаде это кажется эффективным (90-97%) и безопасным [204]. Отверстие в перикарде, создаваемое при помощи левосторонней миниторактомии, — безопасный и эффективный подход к хирургии злокачественной тампонады сердца [205]. В клинической практике ведение зачастую паллиативное в поздних стадиях; его цель состоит лишь в снятии симптомов, нежели в лечении основного заболевания, принимая во внимание прогноз и общее качество жизни пациента [206].

Рекомендации по диагностике и ведению неопластического вовлечения перикарда

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Перикардиоцентез рекомендуется при тампонаде сердца для снятия симптомов и установления диагноза злокачественного выпота	I	B	191
Цитологический анализ выпота рекомендуется для подтверждения злокачественной природы заболевания	I	B	
Биопсию перикарда и эпикарда следует рассмотреть для подтверждения злокачественного заболевания перикарда	Ila	B	

Онкомаркеры следует рассмотреть для различения злокачественных и доброкачественных выпотов	Ila	B	193
Системное противоопухолевое лечение рекомендуется в подтверждённых случаях неопластической этиологии	I	B	197-204
Расширенный перикардальный дренаж рекомендуется у пациентов с подозрением и ясным диагнозом неопластической этиологии выпота в целях предотвратить рецидивирование и дать возможность внутривнутриперикардального лечения	I	B	
Внутриперикардальное введение цитостатических/склерозирующих средств следует рассмотреть, так как это может предотвратить рецидивы у пациентов со злокачественным выпотом	Ila	B	
Внутриперикардально цисплатин следует рассмотреть при вовлечении перикарда в течение рака лёгкого, и внутриперикардальное введение тиоптепы следует рассмотреть при перикардальных метастазах рака молочной железы	Ila	B	197, 198, 200, 204
Лучевую терапию следует рассмотреть для контроля злокачественного выпота у пациентов с радиочувствительными опухолями, как лимфомы и лейкемии	Ila	B	205
Перикардиотомию следует рассмотреть, когда перикардиоцентез не может быть выполнен	Ila	B	
Чрескожная баллонная перикардиотомия может быть рассмотрена для предотвращения рецидивов неопластического выпота	Ilb	B	207
Создание окна при помощи левосторонней миниторактомии может быть рассмотрено при хирургическом лечении злокачественной тампонады сердца	Ilb	B	
Интервенционные техники следует рассматривать с учётом распространения злокачественных клеток, прогноза пациента и общего качества жизни пациента	Ila	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

5.8. Другие формы заболеваний перикарда

5.8.1. Лучевой перикардит

Предшествующая экспозиция радиации — важная причина заболеваний перикарда. Большинство случаев вторичны к лучевой терапии по поводу лимфомы Ходжкина, рака молочной железы или лёгкого. Наиболее часто серьёзное лучевое поражение перикарда происходит в связи с терапией лимфогранулематоза, хотя встречаемость этого состояния снизилась вместе со снижением доз и появлением современных методов лучевой терапии (экранирование и подсчёт дозы). Как пример, встречаемость перикар-

дита снизилась с 20% до 2,5% [208]. Несколько реже лучевая экспозиция может привести к другим состояниям (например, раку пищевода) или может возникнуть с другими событиями (радиационными катастрофами). Вскоре после облучения у пациента может возникнуть острый перикардит с выпотом или без [208]. Обычным является позднее начало заболевания, что наблюдается у 20% пациентов в течение 2 лет после облучения [209], с возможным латентным периодом до 15-20 лет, и не обязательно предваряется острым перикардитом [210]. Позднее заболевание перикарда может включать выпотно-констриктивный перикардит или классический констриктивный перикардит (4-20%) и кажется дозозависимым и относящимся к наличию перикардального выпота в позднюю острую фазу [209]. Кроме того, лучевое повреждение может привести к выраженному выпоту, с или без тампонады. Выпот может быть серозным или геморрагическим и имеет высокую склонность к развитию фиброзной адгезии. Лечение такое же, как при перикардите и перикардальном выпоте. Лечебная радиация может вызвать другие типы поражения сердца. Наиболее серьезное состояние — лучевая кардиомиопатия, хотя коронарные артерии и клапаны сердца также могут быть повреждены; это возможно объясняет, почему перикардэктомия при лучевом поражении ассоциирована с более плохим исходом, в отличие от выполненной по поводу констриктивного перикардита другой этиологии.

Рекомендации по предотвращению и ведению лучевого перикардита

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Методы лучевой терапии, снижающие объём и дозу облучения сердца, рекомендуются при любой возможности	I	C	
Перикардэктомии следует рассмотреть при лучевом констриктивном перикардите, однако, с менее хорошими результатами, чем выполненную по поводу констриктивного перикардита другой этиологии, ввиду сопутствующей миопатии	IIa	B	91, 92, 103, 106

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

5.8.2. Хилоперикард

Хилоперикард — это накопление в полости перикарда лимфы, нормального содержимого лимфатических сосудов. Это редкое расстройство, которое может быть первичным или, более часто, вторичным по отношению к повреждению грудного протока, несущего лимфу из кишечного тракта в кровь к соединению левой внутренней яремной и левой подключичной вен [211]. Он часто ассоциирован с хило-

тораксом. Сердечные осложнения включают тампонаду, острый перикардит, хроническую констрикцию. Причины — травма, хирургия (особенно, по поводу врождённых пороков сердца), наследственные лимфангиомы, радиотерапия, тромбоз подключичной вены, инфекция (например, ТБ), опухоли средостения и острый панкреатит [212-214]. Первичный хилоперикард менее распространён и является диагнозом исключения. КТ с или без контрастирования в сочетании с лимфангиографией/лимфангиосцинтиграфией (редко применяется) может использоваться для определения повреждения или блока грудного протока.

Хилоперикард не следует путать с холестериновым перикардитом, при котором жидкость прозрачная и который возникает при туберкулёзном перикардите, ревматоидном артрите и травме. Концентрация холестерина в выпоте равна или превышает таковую в крови. Перикардиоцентез эффективен редко, и оптимальная терапия — это перикардэктомия в сочетании с лечением основного заболевания [215, 216].

Рекомендации по диагностике и ведению хилоперикарда

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Диагноз хилоперикарда ставится при наличии молочно-опалесцирующего выпота с уровнем триглицеридов >500 мг/дл, отношения холестерин:триглицериды <1, отрицательных посевов и преобладания лимфоцитов (число лимфоцитов между несколькими сотнями и несколькими тысячами в миллилитре)	I	C	
Следует рассмотреть перикардальный дренаж и парентеральное питание при симптомном или выраженном неконтролируемом выпоте ввиду хилоперикарда	IIa	C	
Хирургическое лечение следует рассмотреть при хилоперикарде, если консервативная терапия не уменьшает дренаж перикарда и найден ход грудного протока	IIa	C	
Терапия октреотидом (100 мкг подкожно х 3 раза в день на две недели) может быть рассмотрена для хилоперикарда (механизм действия предполагается, как снижение продукции лимфы)	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

5.8.3. Лекарственный перикардит и перикардальный выпот

Реакция перикарда на лекарственный препарат развивается редко (табл. 1). Повреждение перикарда было показано для вдыхания паров фторполимеров, “сывороточной болезни” от препаратов крови или

чужеродных анти-сывороток, ядов животных (укус рыбы-скорпиона), реакции на чужеродные вещества при прямом контакте (например, тальк, силикат магния), на силиконы, тетрациклины, склерозирующие вещества, при асбестозе, железе при бета-талассемии [1]. Ведение основано на прекращении воздействия причинного вещества и симптоматическом лечении.

Применение гепарина и антикоагулянтов зачастую рассматривается как возможный фактор риска развития ухудшающегося или геморрагического выпота, который может привести к тампонаде, однако многофакторный анализ примерно 500 последовательных случаев острого перикардита не показал, что это так [9]. Подобно этому, в другом исследовании 274 пациентов с острым перикардитом или миоперикардитом применение гепарина или других антикоагулянтов не было ассоциировано с повышенным риском тампонады [7]. С другой стороны, в случае ятрогенного выпота, полная антикоагуляция может быть фактором риска тампонады и осложнений [217].

5.8.4. Гидроперикард при метаболическом и эндокринных синдромах

Основная причина заболеваний перикарда в этом случае представлена гипотиреозом. Перикардальный выпот может развиваться примерно в 5-30% случаев гипотиреоза, но современных данных мало [218, 219]. Он может быть довольно выраженным, но тампонада развивается редко. Диагноз ставится по уровню тиреотропного гормона и клинически характеризуется относительной брадикардией и низким вольтажем QRS на ЭКГ.

5.8.5. Поражение перикарда при лёгочной артериальной гипертензии

Появление гидроперикарда при лёгочной артериальной гипертензии (ЛАГ) довольно характерно (25-30%) случаев, и обычно не выражено, не вызывает нарушения гемодинамики. Развитие перикардального выпота при ЛАГ кажется связанным с недостаточностью ПЖ и последующим повышением правостороннего давления наполнения вместе с гипертензией вПП и повышением давления в тебевиевых венах и коронарном синусе. Эти процессы ведут к повышению фильтрации и лимфатической обструкции, приводя к выпоту в перикард [220].

Диагноз тампонады при тяжёлой ЛАГ сложен. Определение гемодинамической значимости выпота при ЛАГ требует повышенного внимания, поскольку давление в правых отделах сердца могут маскировать любые типичные клинические и ЭхоКГ-признаки тампонады. Поскольку имеется повышение внутрисердечного давления справа, нехарактерен коллапс

правых отделов сердца. Напротив, давление в левом предсердии (ЛП) обычно низкое при ЛАГ и потому гораздо чаще можно видеть коллапс ЛП в раннюю диастолу. Может присутствовать повышенная взаимозависимость желудочков в виде понижения наполнения ЛЖ в раннюю фазу вдоха.

Наличие выпота в перикарде ассоциировано с заболеванием соединительной ткани, с более короткой 6-минутной дистанцией ходьбы и повышенным уровнем В-натрийуретического пептида. Даже небольшое количество избыточной жидкости в перикарде у пациента с ЛАГ предполагает плохой прогноз. Гидроперикард при ЛАГ считается маркером коморбидности с заболеванием соединительной ткани или с повышенным венозным давлением; оба эти фактора предполагают больший риск [220].

5.8.6. Кисты перикарда

Кисты перикарда — редкие массивные образования средостения с встречаемостью 1 у 100000 пациентов [131, 221], которые описываются как дивертикулярные или кистозные образования на патологической рентгенограмме грудной клетки. Они составляют 6% всех массивных образований средостения и 33% кист средостения. Другие кисты в средостении — бронхогенные (34%), энтеральные (12%), тимусные и т.д. (21%) [131, 221]. Они чаще обнаруживаются в одном или другом кардиодиафрагмальном углах [131, 206, 221]. Кисты не сообщаются с полостью перикарда, в отличие от дивертикулов. Они могут быть одно- или мультикамерные. Воспалительные кисты включают псевдокисты, как и инкапсулированные и осумкованные выпоты, связанные с ревматическими заболеваниями, бактериальной инфекцией, травмой, кардиохирургией. Эхинококковые кисты перикарда обычно происходят из разорвавшихся кист в печени и лёгких. Дифференциальный диагноз включает осумкованный выпот в перикарде неизвестной этиологии и злокачественные массивные образования. Диагностическая включает ЭхоКГ, КТ и иногда МРС для определения размера, плотности и отношения с окружающими структурами [131, 221]. Обычно они бессимптомны и обнаруживаются случайно, но могут вызывать дискомфорт в груди, одышку или сердцебиение ввиду компрессии сердца. Первый шаг в лечении врождённых и воспалительных кист — чрескожная аспирация [206, 222], иногда с последующей этаноловой склеротизацией [222]. Если диагноз не установлен полностью методами визуализации или киста рецидивирует после дренирования, может быть необходима хирургическая резекция. Для эхинококковых кист также была предложена чрескожная аспирация и инстилляция этанола или нитрата серебра после подготовки альбендазолом в течение 4 нед. (800 мг/сут.) [1].

6. Возрастные и половые особенности при заболеваниях перикарда

6.1. Педиатрия

Перикардит встречается примерно в 5% случаев госпитализаций детей по поводу боли в груди в отделении неотложной помощи [223]. У детей могут быть те же синдромы, что и у взрослых [17]. Диагностические критерии те же, как и риск рецидивов (15-30%). Этиология такая же, как у взрослых, с постхирургическими причинами более часто, например, после коррекции дефекта межпредсердной перегородки [18]. В сравнении со взрослыми, у детей зачастую более выражена клиника воспаления, с более характерными лихорадкой, вовлечением лёгких и плевры и повышенным СРБ, менее частым положительным тестом антинуклеарных антител. Это может предполагать активацию воспалительных путей с высвобождением ИЛ-1 [19].

Не было проведено РКИ у детей. НПВС остаются основой терапии, в высоких дозах (Web табл. 7). Большинство педиатров избегают аспирина у детей. Колхицин снижает в два раза частоту рецидивов у детей [19]. Использование кортикостероидов должно быть ограничено у детей ещё больше, чем у взрослых, учитывая, что их побочные эффекты (стрии и задержка роста) особенно неприятны у растущих детей; нужно искать минимальную эффективную дозу. Ограничение активности очень тяжело для детей и может ухудшить качество их жизни и их семьи. Анакинра (анти-тела к рецепторам ИЛ-1) является новым препаратом для детей, особенно, при постоянной потребности в кортикостероидах [20-23].

Долгосрочный прогноз у детей хороший; однако качество жизни может быть серьёзно затронуто рецидивами, зависимостью от глюкокортикоидов и ограничением активности [19].

Рекомендации по терапии острого и рецидивирующего перикардита у детей

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
НПВС в высоких дозах рекомендуются как терапия первой линии для острого перикардита у детей до полного разрешения симптомов (см. Web табл. 9 для дозировок)	I	C	
Колхицин следует рассмотреть, как добавление к противовоспалительному лечению при остром рецидивирующем перикардите у детей: <5 лет, 0,5 мг в день; >5 лет, 1,0-1,5 мг в день в две-три дозировки	IIa	C	
Анти-ИЛ-1 препараты могут быть рассмотрены у детей с рецидивирующим перикардитом и особенно, если они кортикостероид-зависимы	IIb	C	
Аспирин не рекомендуется у детей в связи с риском синдрома Рейе и гепатотоксичности	III	C	

Кортикостероиды не рекомендуются ввиду остроты их побочных эффектов у растущих детей, если только есть специальные показания, как аутоиммунная патология

III C

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

6.2. Беременность, лактация и репродукция

Наиболее частая форма поражения перикарда при беременности — гидроперикард, обычно в виде доброкачественного небольшого выпота в третьем триместре, который обнаруживается у почти 40% женщин, зачастую случайно. Выпот клинически не проявляется, а данные осмотра и ЭКГ нормальны. В некоторых случаях, могут иметь место слегка повышенное артериальное давление и/или специфические изменения ST-T [24, 25]. Специфическая этиология обычно не обнаруживается. Сегодня статистика исходов беременности у таких женщин, если они наблюдаются междисциплинарными командами, такая же, как в общей популяции [25].

Предполагаемая схема лечения перикардита при беременности представлена в Web таблице 8 [25-27]. Беременность у женщин с рецидивирующим перикардитом должна планироваться в фазу стихания заболевания [25-27]. Классические НПВС (ибупрофен, индометацин) могут рассматриваться во время первого и второго триместров [25-27]; большинство экспертов предпочитают высокие дозы аспирина, так как он регулярно используется при антифосфолипидном синдроме при беременности и умеренно эффективен в предотвращении преэклампсии при высоком акушерском риске [224, 225]. После 20-й нед. беременности все НПВС (кроме аспирина менее 100 мг/сут.) могут вызвать констрикцию артериального протока и нарушить функцию почек плода; на неделе 32 их следует отменить в любом случае [224, 225]. Самые низкие эффективные дозы преднизолона могут быть использованы во время беременности и кормления грудью (с добавлением кальция и витамина D) [25-27]. Парацетамол разрешён во время беременности и кормления грудью, как и блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы [226]. Во время беременности титрование отмены доз должно быть чрезвычайно аккуратным. Нормальные вагинальные роды возможны и должны проводиться в отсутствие противопоказаний [25-27]. Ибупрофен, индометацин, напроксен и преднизолон могут рассматриваться у кормящих женщин. После прекращения кормления грудью постепенная отмена преднизолона должна быть рассмотрена, иногда с возобновлением колхицина. Колхицин рассматривается как

противопоказанный во время беременности и кормления грудью, даже несмотря на то, что не было обнаружено каких-либо нежелательных явлений беременности и развития плода у женщин с семейной средиземноморской лихорадкой, получавших лечение колхицином в период беременности и кормления грудью [227-229].

6.3. Пожилой возраст

В большинстве рекомендаций не обсуждается их применимость к пациентам пожилого возраста с множеством сопутствующих заболеваний [230]. Нет специальных публикаций по поводу заболеваний перикарда в пожилом возрасте, потому есть только соглашение экспертов. Приверженность терапии может быть проблематична в пожилом возрасте из-за когнитивных нарушений, плохого зрения или слуха. Наиболее сильный предиктор низкой приверженности — большое количество принимаемых препаратов [230]. Индометацин не показан, доза колхицина должна быть в половину снижена, и особое внимание нужно уделять функции почек и лекарственному взаимодействию.

7. Интервенционные техники лечения и хирургия

Этиология заболеваний перикарда остаётся неясной во многих случаях, поскольку весь спектр диагностических методов не используется во многих лечебных учреждениях. Золотой стандарт — хирургический подмечевидный доступ, позволяющий собрать образцы жидкости и выполнить биопсию перикарда и дренирование. Интервенционные техники [206] включают комбинированное использование визуализации при помощи перикардископии, впервые описанной в сочетании с диагностикой молекулярными, гистологическими и иммуногистологическими методами с целью обнаружения этиологии и патогенеза манифестирующих заболеваний перикарда [133] и в качестве способа терапии путём введения препаратов в полость перикарда [63, 204].

7.1. Перикардиоцентез и дренирование

Хирургический подход остаётся золотым стандартом для дренирования и биопсии перикарда. Классический метод — субкисфоидаальный (подмечевидный) разрез, через который легко собирать образцы жидкости и выполнять биопсию перикарда. Операция заканчивается оставлением небольшого дренажа для эвакуации оставшегося выпота. Эта техника тривиальна для торакального или кардиохирурга, если такая помощь доступна для кардиологов. В обычных условиях, перикардиальный выпот собирается методом перикардиоцентеза.

Современный перикардиоцентез должен направляться флуороскопически или эхокардиоскопически

[206], под местной анестезией. Не следует проводить вмешательство вслепую, чтобы не вызвать повреждений, исключая совсем редкие ситуации экстренной необходимости для спасения жизни. Опытный оператор и команда должны выполнять перикардиоцентез в условиях, оборудованных радиографическим, ЭхоКГ-, гемодинамическим и ЭКГ-мониторингом.

Для перикардиоцентеза под управлением ЭхоКГ, идеальное место пункции — точка на поверхности тела, где выпот наиболее близок к датчику и где количество жидкости максимально. Траектория иглы определяется ангуляцией ручного датчика и должна избегать важных органов, как печень, миокард, лёгкие, внутренняя маммарная артерия (3-5 см кнаружи от парастернальной границы) и сосудистый пучок по нижнему краю каждого ребра. Предполагаемая точка входа помечается на коже и тщательно отмечается направление ультразвукового сигнала (см. электронный материал). Дополнительная техника — эхо-управляемый подход с эхомониторингом вмешательства.

Для флуороскопически направляемого перикардиоцентеза используется политеф-покрытая игла, которая с прикреплённым шприцем с физраствором продвигается вперёд при небольшом насаживании, пока не будет достигнута сумка перикарда [206]. При использовании обычного подмечевидного подхода к перикардиоцентезу, Туофи-17 с тупым концом игла интродюсера продвигается к левому плечу под углом 30 градусов к коже, таким образом избегая коронарных, перикардиальных и маммарных артерий. Латеральная ангиографическая позиция даёт лучшую визуализацию иглы и её отношения к диафрагме и перикарду. Игла медленно продвигается к тени сердца и феномену эпикардиального гало, с умеренным насаживанием и с введением небольших количеств контраста, пока перикардиальная жидкость не будет высосана. Если геморрагическая жидкость легко всасывается, можно ввести несколько миллилитров контраста для флуороскопического контроля положения иглы. Далее вводится J-образный мягкий гайд и после расширения заменяется на пигтейл-катетер с отверстиями, через который жидкость эвакуируется под контролем внутривнутриперикардиального давления [206].

Перикардиоцентез должен выполняться опытным оператором, так как несёт риск осложнений с частотой 4-10% в зависимости от типа визуализации, опыта оператора и условий (экстренные или неотложные или плановые) [183, 206]. Наиболее частые осложнения — нарушения ритма, пункция камеры сердца или коронарной артерии, гемоторакс, пневмоторакс, пневмоперикард и повреждение печени (Web табл. 9).

Перикардиоцентез может иметь дополнительную опасность/ограничения, когда жидкость не свободная, но осумкованная в латеральной или задней позиции или меньше 10 мм. В этих случаях хирургический

подход может быть безопаснее, в зависимости от опыта и оснащённости центра.

7.2. Перикардиоскопия

Перикардиоскопия даёт возможность визуализации полости перикарда с её эпи- и перикардиальными листками. Макроскопически видны протрузии, области кровоизлияний и неоваскуляризации при злокачественном поражении, которые часто геморрагические, в противовес лучевым, вирусным или аутоиммунным [133, 206].

Перикардиоскопия даёт возможность врачу брать прицельные образцы для биопсии, избегая сосудов и повышая шанс получить специфический для диагноза результат. По соображениям безопасности, важно иметь помещённым второй проводник. Он даёт возможность быстрой замены на пигтейл-катетер и позволяет проводить аутоотрансфузию в случае соответствующего кровотечения. Выбирая место биопсии, можно избегать менее информативных белых участков фибрина с выбором тёмных участков воспаления, геморрагической имбиции или злокачественной ткани, которые лучше видны в режиме синего света. Биопсию перикарда можно взять и лишь под радиологическим контролем. Открытый биоптом аккуратно продвигается, до того, как будет достигнут силуэт сумки перикарда. Затем биоптом закрывается. Чтобы снизить риск ошибки, нужно взять 7–10 образцов. Наиболее результативна биопсия, полученная множественным забором ткани под контролем перикардиоскопии.

Эта техника довольно сложна и может быть выполнена только в ограниченном числе опытных центров. Перикардиоскопия может рассматриваться как диагностический метод для инспекции перикарда и эпикарда в опытных центрах. Она даёт безопасное получение тканей при заболеваниях перикарда неясной этиологии.

7.3. Анализ выпота и биоптатов

Серозно-кровянистая и геморрагическая жидкость может быть обнаружена и при злокачественных состояниях, и после перикардиотомии, при ревматическом или травматическом выпоте, либо может быть вызвана ятрогенным поражением после перикардиоцентеза, но также и при идиопатических и вирусных формах. В случаях сепсиса, ТВ или при ВИЧ-инфекции, могут быть диагностичными бактериальные культуры. Цитология жидкости может различить злокачественные и незлокачественные выпоты, что важно после лучевой терапии средостения. Параметры различения между злокачественными и аутореактивными выпотами — высокие уровни опухолевых маркеров в злокачественных [133, 206].

Цитология и исследование бактериальных культур жидкости, гистологическая и иммуногистологиче-

ская оценка биоптатов, молекулярный анализ (ПЦР для микробных агентов в жидкости и ткани) дают однозначный этиологический диагноз во многих случаях, что позволяет выбрать лечение [133].

7.4. Внутривнутриперикардиальное лечение

У пациентов с выраженным выпотом неизвестной этиологии продлённый дренаж может позволить в дальнейшем внутривнутриперикардиальное лечение.

При неопластическом выпоте, чаще всего, в связи с раком бронха или молочной железы, внутривнутриперикардиальный цисплатин или тиотепа могут быть применены в комбинации с системным антинеопластическим лечением, которое следует проводить вместе с онкологом [204].

При аутореактивном и лимфоцитарном выпоте болезнь-специфический кристаллоид триамцинолон (300 мг/м² поверхности тела) внутривнутриперикардиально может быть рассмотрен [64]. Вирусный перикардит может быть исключён ПЦР жидкости и образцов ткани, но такие исследования не проводятся всё время в неосложнённых случаях.

При уремическом выпоте внутривнутриперикардиальная терапия триамцинолоном может быть рассмотрена, отдельно от интенсивного гемо- и перитонеального диализа и выведения жидкости [64, 65].

В редких случаях рецидивирующего выпота — вариантом является баллонная перикардиотомия, которая даёт (временное) перикардио(-плеврально-) абдоминальное окно для дренирования. Этого подхода следует избегать при неопластических и гнойных выпотах.

7.5. Перикардиальный доступ для электрофизиологических методов

Впервые описанный в 1996г [231], перикардиальный доступ, с большим успехом и возможностью избежать хирургического вмешательства, использовался для картирования и абляции эпикардиальных субстратов желудочковых тахикардий [232, 233] (Web табл. 9 и доп. материал о сложности вмешательства).

7.6. Хирургия при заболеваниях перикарда

7.6.1. Перикардиальное окно

Перикардиальное окно — вмешательство по созданию отверстия (“окна”) из пространства перикарда в плевральную полость. Его цель — дать возможность выпоту (обычно злокачественному) дренироваться из области, окружающей сердце, в грудную клетку для предотвращения тампонады.

Окно обычно создаётся кардиохирургом, но может быть создано при видео-направляемой торакокопии или баллонной перикардиотомии ЧКВ. Главное показание — рецидивирующие массивные выпоты или тампонада, когда более слож-

ные операции вроде перикардэктомии имеют высокий риск или ожидаемая продолжительность жизни пациента снижена (например, при неопластических заболеваниях), а вмешательство паллиативное. Результаты перикардального окна менее определены в сравнении с перикардэктомией — радикальной операцией, так как сообщение может закрыться, а рецидивирующие выпоты, особенно, осумкованные, бывают часто и могут потребовать дополнительных вмешательств [105].

7.6.2. Перикардэктомия

Констриктивный перикардит лечится перикардэктомией. Декортикация должна быть как можно более полной с удалением всех участков констриктивного париетального и эпикардального листков [103–105], но с учётом сохранения обоих диафрагмальных нервов. Полностью выполнить операцию можно только стернотомически. Поэтому левосторонней антеролатеральной торакотомии следует избегать, поскольку она даёт только частичный доступ.

Важно также освободить полностью ПП, верхнюю полую вену и особенно — нижнюю полую вену и нижнюю часть ПЖ, прилегающую к диафрагме, насколько возможно [103–105]. Только когда констриктивный панцирь приросший и кальцинированный, возможно оставить островки перикарда. Чтобы избежать кровотечения, искусственное кровообращение (ИК) следует применять только при одновременном наличии кардиохирургических заболеваний, но ИК должно быть наготове в случае геморрагических осложнений операции. Учитывая все эти принципы, противоречие о типе операции (полная, радикальная или только передняя перикардэктомия) не является проблемой. При рецидивирующем констриктивном перикардите повторная операция должна быть сделана как можно скорее, в идеале, в первый год после операции. Редкие пациенты с возвращающимся перикардитом также могут получить пользу от перикардэктомии [33].

8. Будущие направления и проблемы

Несмотря на большое количество новых данных и первые клинические исследования, которые дают возможность клиническому ведению встать на путь доказательной медицины, есть некоторые проблемы, которые требуют прояснения и дальнейшего изучения. Основные вопросы таковы:

(1) Патогизиология и факторы риска рецидивирующего перикардита. Что такое “идиопатический рецидивирующий перикардит”?

(2) Как можно предотвращать перикардит без колхицина?

(3) Можно ли больным с перикардитом постепенно отменять дозы препаратов?

(4) Какова лучшая продолжительность лечения при заболеваниях перикарда?

(5) Новые и индивидуализированные подходы к рефрактерному перикардиту: они реально доступны и полезны?

(6) Нужно ли реально ограничивать нагрузки пациентам с острым и рецидивирующим перикардитом?

(7) Учитывая высокий риск констриктивного перикардита при инфекционном (т.е., туберкулёзном и гнойном) и хороший эффект внутривнутриперикардального фибринолиза по данным клинических случаев и малых исследований, действительно ли фибринолиз при экссудативном перикардите безопасен и эффективен? И когда его следует рассматривать в клинике?

(8) Какие вмешательства требуются для снижения смертности от туберкулёзного перикардита, леченного противотуберкулёзными препаратами?

(9) Что такое на самом деле перикардит с миокардитом?

(10) Каковы долгосрочные исходы у пациентов с миоэпикардитом и перимеокардитом?

(11) Этиология и патофизиология изолированного выпота в перикард. Что такое “идиопатический перикардальный выпот”?

(12) Насколько необходим диагноз и лечение для всех умеренных и выраженных выпотов?

(13) Каковы показания для инвазивной диагностики и их клиническая ценность?

(14) Какова роль, ценность и применение внутривнутриперикардальной терапии?

(15) Действительно ли перикардэктомия полезна и показана при рефрактерном рецидивирующем перикардите?

(16) Каковы причины и факторы риска констриктивного перикардита?

(17) Каково лучшее время хирургического лечения при заболеваниях перикарда?

Текущие исследования, клинические и лабораторные, необходимы для ответа на все эти вопросы, чтобы дать дополнительные диагностические и терапевтические возможности индивидуализированному подходу для каждого пациента и улучшить прогноз.

9. “Делать или не делать” — основные тезисы рекомендаций по заболеваниям перикарда

Ведение острого и рецидивирующего перикардита	Класс ^a	Уровень ^b
Госпитализация рекомендуется для пациентов высокого риска ^c с острым перикардитом	I	B
Колхицин (0,5 мг дважды или один раз в день при массе <70 кг или непереносимости более высоких доз) рекомендуется как терапия первой линии при остром перикардите в качестве добавления к аспирину/НПВС (3 мес.) и также рекомендуется для рецидивирующего перикардита (6 мес.)	I	A

Кортикостероиды не рекомендуются как терапия первой линии при остром перикардите	III	C
СРБ следует рассматривать как показатель, направляющий выбор длительности лечения и оценки ответа на лечение	Ila	C
Рекомендации по ведению и терапии перикардального выпота		
Перикардиоцентез или кардиохирургия показаны при тампонаде сердца или при симптомном умеренном или выраженном выпоте, не отвечающих на лекарственную терапию и при подозрении на бактериальную или неопластическую этиологию	I	C
Рекомендуется схема ведения пациентов (рис. 3)	I	C
Рекомендуется лечить перикардальный выпот этиотропно	I	C
Рекомендации по диагностике и терапии констриктивного перикардита		
КТ и/или МРС показаны как методы визуализации первой линии (после эхокардиографии и рентгенографии грудной клетки) для оценки кальцификатов (КТ), толщины перикарда, уровня и распространения вовлечения перикарда	I	C
Катетеризация сердца показана, когда неинвазивные методы диагностики не дают определённого диагноза констрикции	I	C
Ключевой путь лечения хронической перманентной констрикции - перикардэктомия	I	C
Рекомендации по диагностической работе с заболеваниями перикарда		
Во всех случаях подозрения на заболевание перикарда рекомендуется первая диагностическая оценка методами аускультации, ЭКГ, трансторакальной эхокардиографии, рентгенографии грудной клетки или рутинных исследований крови, включая маркеры воспаления (т.е., СРБ и/или СОЭ), лейкоциты с формулой, функцию почек, исследования печени и повреждения миокарда (креатинкиназа, тропонин)	I	C
КТ и/или МРС показаны как методы визуализации второй линии	I	C
Дальнейшие исследования показаны у пациентов высокого риска* в соответствии с клиническим состоянием	I	C
Ведение туберкулёзного перикардита и выпота		
У пациентов в эндемичных областях эмпирическая терапия против туберкулёза показана при экссудативном выпоте, после исключения других причин	I	C
У пациентов в не-эндемичных областях эмпирическая терапия против туберкулёза не рекомендуется, если после обследования не удалось поставить диагноз туберкулёзного перикардита	III	C
Стандартный курс антитуберкулёзных препаратов 6 месяцев рекомендуется для предотвращения туберкулёзной констрикции перикарда	I	C
Перикардэктомия рекомендуется, если состояние пациента не улучшается или ухудшается после 4-8 недель противотуберкулёзной терапии	I	C
Ведение неопластических заболеваний перикарда		
Цитологический анализ перикардального выпота рекомендуется для подтверждения злокачественного заболевания перикарда	I	B
Биопсия перикарда и эпикарда должна быть рассмотрена для подтверждения злокачественного заболевания перикарда	Ila	B

Исследование онкомаркеров следует рассмотреть для различения злокачественного выпота от доброкачественного	Ila	B
При подтверждённой неопластической этиологии рекомендуется системное противоопухолевое лечение	I	B
Продлённый дренаж перикарда рекомендуется у пациентов с подозрением или определённым неопластическим выпотом перикарда в целях предотвращения рецидивирования выпота и возможности внутриперикардальной терапии	I	B
Внутриперикардальное введение цитостатиков/склерозирующих препаратов следует рассмотреть, так как это может предотвратить рецидивы у пациентов со злокачественным перикардальным выпотом	Ila	B

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

* — высокий риск — когда есть хотя бы один фактор риска из следующего: высокая лихорадка (>38° C), подострое течение без чёткого начала, выраженный выпот (т.е., сепарация листков перикарда по эхокардиограмме >20 мм), тампонада сердца, безуспешность НПВС, миоперикардит, иммуносуппрессия, травма, пероральная антикоагулянтная терапия.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, МРС — магнитно-резонансное исследование сердца, СРБ — С-реактивный белок, НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

10. Web-приложение

Все Web-рисунки и Web-таблицы доступны онлайн в приложении: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pericardial-Diseases-Guidelines-on-the-Diagnosis-and-Management-of>

11. Приложение

Состав Комитета ESC по Практическим Рекомендациям (КПР): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (UK/Germany), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

ESC Национальные кардиологические общества, активно принявшие участие в рецензировании 2015 ESC Рекомендаций по диагностике и ведению больных с заболеваниями перикарда:

Albania: Albanian Society of Cardiology, Naltin Shuka; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Hamayak Sisakian; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Julia Mascherbauer; **Azerbaijan:** Azerbaijan Society of Cardiology, Elnur Isayev; **Belarus:** Belarusian Scientific Society of

Cardiologists, Vadim Shumavets; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Guy Van Camp; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Plamen Gatzov; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Jadranka Separovic Hanzevacki; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Hera Heracleous Moustra; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Ales Linhart; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jacob Eifer Møller; **Egypt:** Egyptian Society of Cardiology, Mohamed Wafaie Aboleineen; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Pentti Põder; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Jukka Lehtonen; **Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian Society of Cardiology, Slobodan Antov; **France:** French Society of Cardiology, Thibaud Damy; **Germany:** German Cardiac Society, Bernhard Schieffer; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, Kyriakos Dimitriadis; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Robert Gabor Kiss; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Arnar Rafnsson; **Israel:** Israel Heart Society, Michael Arad; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Salvatore Novo; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Peteris Stradiņš; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Ausra Kavoliuniene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Andrei

Codreanu; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Philip Dingli; **Moldova:** Moldavian Society of Cardiology, Eleonora Vataman; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Mustapaha El Hattouai; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Stein Olav Samstad; **Poland:** Polish Cardiac Society, Piotr Hoffman; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Lufs Rocha Lopes; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Doina Ruxandra Dimulescu; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Grigory P Arutyunov; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Milan Pavlovic; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Juraj Dúbrava; **Spain:** Spanish Society of Cardiology, Jaume Sagristà Saulea; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Bert Andersson; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Hajo Müller; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Berto J. Bouma; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Adnan Abaci; **UK:** British Cardiovascular Society, Andrew Archbold; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Elena Nesukay.

[†]**Affiliation:** Massimo Imazio, Coordinator, Cardiology Department, Maria Vittoria Hospital and Department of Public Health and Pediatrics, University of Torino, Torino, Italy. Email: massimo.imazio@unito.it

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC ПО ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕРИКАРДА 2015” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (УЕМС). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/

Уважаемые читатели!

Представляем Вам новый сайт журнала, созданный для работы с новой редакторской платформой.



Сайт Издательства с панелью перехода на новый сайт:
<http://roscardio.ru/ru/russian-journal-of-cardiology.html>



Новый сайт журнала, созданный на базе специализированной редакторской платформы:
<http://russjcardiol.elpub.ru/jour/index>

ВАЖНО! При подготовке статьи для отправки в Редакцию журнала через сайт необходимо руководствоваться Правилами для авторов.

Все надписи, касающиеся оформления текста внутри редакторской платформы — универсальны, а не делаются под определенный журнал (при заполнении — ставьте галочки).

<http://roscardio.ru/ru/subscription.html>

Российский кардиологический журнал 2016

Электронная версия (зарегистрированному пользователю открывается доступ к номерам 2016г, формат PDF)	12 номеров (годовая подписка)	1080-00 руб
--	---	--------------------

ЭЛЕКТРОННАЯ ПОДПИСКА ЭТО:

- Доступ к последнему номеру журнала до его выхода из печати
- Постатейный доступ к содержанию
- Скачивание в формате PDF, распечатка и копирование
- Возможность формировать ссылки для цитирования



ТЕРАПИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

Ревацио® эффективен и безопасен у пациентов с легочной гипертензией:¹⁻⁴

- Повышает переносимость физических нагрузок^{1,2}
- Улучшает ФК ЛГ¹⁻³
- Повышает выживаемость^{1,4}
- Хорошо переносится¹

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ РЕВАЦИО®

Торговое название: РЕВАЦИО® **Международное непатентованное название:** силденафил. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав:** силденафил цитрат (эквивалентно 20 мг силденафила). **Фармакологические свойства:** силденафил — мощный селективный ингибитор циклогуанозинфосфодиэстеразы-5 (ФДЭ5). **Показания к применению:** легочная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Веноокклюзионная болезнь легких. Совместное применение с донаторами оксида азота или нитратами в любой форме. Совместное применение ингибиторов ФДЭ5, включая силденафил, с гипотензивными средствами — стимуляторами гуанилатциклазы, такими как риоцигуат. Совместное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. кетоконазолом, итраконазолом и ритонавиром) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Потеря зрения в одном глазу вследствие передней нервной ишемической невропатии зрительного нерва, наследственные дегенеративные заболевания сетчатки оболочки глаза (пигментный ретинит). Тяжелое нарушение функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Инсульт или инфаркт миокарда в анамнезе. Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 50 мм рт. ст.). Лактазная недостаточность, галактоземия или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. Возраст до 18 лет. С осторожностью: I или IV функциональные классы легочной гипертензии. Анатомическая деформация пениса (ангуляция, кавернозный фиброз или болезнь Пейрони) и заболевания, предрасполагающие к развитию priapизма (серповидно-клеточная анемия, множественная миелома, лейкоз). Заболевания, сопровождающиеся кровотечением, или обострение язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки. Сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, жизнеугрожающие аритмии, артериальная гипертензия (АД > 170/100 мм рт. ст.), обструкция выходного тракта левого желудочка (стеноз аорты, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия), редко встречающийся синдром множественной системной атрофии, проявляющийся тяжелым нарушением регуляции АД со стороны вегетативной нервной системы, гиповолемия. Совместное применение с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (в т.ч. эритромицином, кларитромицином, телитромицином и нефазодоном) и α-адреноблокаторами. Совместное применение с индукторами изофермента CYP3A4. **Применение при беременности и в период лактации:** поскольку адекватные контролируемые исследования применения силденафила у беременных не проводились, применять препарат РЕВАЦИО® во время беременности можно только в том случае, если польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Неизвестно, выделяется ли силденафил в грудное

Начать и продолжить
с уверенностью

Ревацио®
силденафила цитрат
таблетки 20 мг

молоко. При необходимости применения препарата РЕВАЦИО® в период лактации грудное вскармливание следует прекратить. **Способ применения и дозы:** принимается внутрь, рекомендуемая доза препарата РЕВАЦИО® — 20 мг 3 раза в сутки с интервалом около 6-8 часов независимо от приема пищи. Максимальная рекомендуемая доза составляет 60 мг. У пожилых пациентов коррекции дозы не требуется. При нарушении функции почек коррекции дозы не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции печени коррекция дозы у пациентов с легкими или умеренным нарушением функции печени (классы A и B по классификации Чайлд-Пью) не требуется, однако при плохой переносимости препарата дозу снижают до 20 мг 2 раза в сутки. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью) применение препарата не исследовалось. Комбинированную терапию препаратом РЕВАЦИО® с другими препаратами для лечения легочной гипертензии следует проводить с осторожностью, возможно, может потребоваться коррекция дозы. **Побочное действие:** нежелательные явления при терапии препаратом РЕВАЦИО® отмечались у 1% пациентов. Очень частые: головная боль, гиперемия, диарея, диспепсия, боль в конечностях. Частые: воспаление поджошной клетчатки, грипп, неутонченный синусит, неутонченная анемия, задержка жидкости, бессонница, тревожность, неутонченные нарушения зрения, затуманенное зрение, фотофобия, хроматопсия, цианопсия, воспаление глаз, покраснение глаз, неутонченный ринит, кашель, заложенность носа, неутонченный бронхит, носовое кровотечение, неутонченный гастрит, неутонченный гастроэнтерит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, геморрой, зуд живота, сухость во рту, аплопсия, эритема, ночные поты, миалгия, боль в спине, гинекомастия, лихорадка. **Особые указания:** во избежание осложнений применять строго по назначению врача! Эффективность препарата РЕВАЦИО® у пациентов с тяжелой легочной гипертензией (функциональный класс IV) не доказана. Соотношение польза/риск силденафила у пациентов с легочной гипертензией I функционального класса не установлено. Исследования по применению силденафила в лечении вторичной легочной гипертензии, за исключением легочной гипертензии, связанной с заболеваниями соединительной ткани, и резидуальной легочной гипертензии, не проводились.

Перед назначением ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренной МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016.

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата РЕВАЦИО®, одобренная МЗ РФ, регистрационный номер ЛП 000197-270116 от 27.01.2016. 2. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2009;361:1403-11. 3. Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) for the treatment of pulmonary arterial hypertension (WHO functional class II or III) to improve exercise capacity Pfizer Ltd Advice No: 1010 All Wales Medicines Strategy Group Final Appraisal Report Sildenafil (Revatio®) — June 2010. 4. Lewis J, Rubin et al. Long-Term Treatment with Sildenafil Citrate in Pulmonary Arterial Hypertension: SUPER-2. Chest. Prepublished online May 5, 2011; DOI 10.1378/chest.10-0969.



ООО «Пфайзер»:
Россия, 123317, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (блок С).
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00

WRU00016001